ePILLY Trop

Maladies infectieuses tropicales

3e édition web

mise à jour juin 2022

www.infectiologie.com

avec le soutien de

CMIT Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales

Société Francophone de Médecine Tropicale et Santé Internationale

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SMV Société de Médecine des Voyages

Editions Alinéa Plus

ePILLY Trop 2022

Licence d'utilisation et précautions d'usage
Le CMIT décline toute responsabilité, de quelque nature qu'elle soit, pouvant résulter d'une négligence ou d'une mauvaise utilisation de tous produits, instruments, techniques ou concepts présentés dans cet ouvrage. Le CMIT recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics, posologies et techniques.
Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit y compris le téléchargement, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 et Code pénal, art. 425).
Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au Centre Français d'exploitation du droit de Copie, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

© Copyright 2022. Alinéa Plus

La loi du 11 mars 1957 interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit y compris le téléchargement, sans le consentement de l'auteur ou ses ayants cause, est illicite et constitue une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

Introduction

L'ePILLY Trop est un ouvrage d'infectiologie tropicale collectif, gratuit et accessible en ligne du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), de la Société Francophone de Médecine Tropicale Santé Internationale (SFMTSI), de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de la Société de Médecine des Voyages (SMV). Il est destiné avant tout aux médecins et aux étudiants en médecine des pays francophones du « Sud » mais aussi aux collègues du « Nord » amenés à prendre en charge les pathologies infectieuses des migrants et des voyageurs. Le format se veut avant tout pratique et didactique avec des recommandations tenant compte du niveau de recours sanitaire disponible. L'édition 2022, faisant suite aux éditions de 2012 et 2016, a été revue, augmentée et actualisée. Elle présente des chapitres révisés par de nouveaux ou d'anciens auteurs, tenant compte des évolutions de l'épidémiologie, des capacités de diagnostic et de thérapeutiques des pays à ressources limitées.

Aujourd'hui les pathologies infectieuses dites « tropicales » dépassent largement la ceinture intertropicale ; de nombreux pays sont aussi confrontés à ces infections et concernés par les programmes de lutte pour leur contrôle ou leur élimination. Celles-ci sont donc abordées dans le cadre de la santé globale regroupant les moyens de surveillance, d'alerte et de réponse des partenaires Nord-Sud, institutionnels ou privés. Les nouvelles approches comme « Une Seule Santé (One Health) », les objectifs et les moyens d'élimination des « Maladies Tropicales Négligées » sont particulièrement développés dans cette nouvelle édition.

L'utilisation de l'ePILLY Trop est facilitée par des renvois automatiques vers les chapitres correspondants à partir de mots-clés et par des liens avec les principaux sites ou textes en ligne sur le web. Quatre-vingt-sept cas cliniques présentés à la fin du sommaire permettent un entraînement personnel ou une utilisation pédagogique en groupes.

Il ne peut en être fait aucun usage commercial. Sa conception et sa réalisation n'ont aucun lien avec d'autres organismes ou avec l'industrie pharmaceutique. Le comité de rédaction a veillé à ce qu'il n'y ait aucun conflit d'intérêt concernant les auteurs du Sud et du Nord qui ont participé bénévolement à la rédaction de l'ePILLY Trop.

Un complément d'information est accessible dans les ouvrages (livre « E.PILLY » disponible en librairie, « ePOPI » accessibles en ligne) et sur le site (www.infectiologie.com) du CMIT ainsi que sur les sites de la SFMTSI (https://societe-mtsi.fr), de la SPILF (www.infectiologie.com) et de la SMV (www.medecine-voyages.fr).

L'évolution de l'infectiologie tropicale étant rapide, il est recommandé aux lecteurs de proposer par mail au Comité de rédaction des corrections et mises à jour concernant leur pays d'exercice afin de les intégrer à la prochaine édition.

Le Comité de rédaction remercie particulièrement les auteurs des pays du « Sud » et du « Nord », l'association ANOFEL pour l'accès à l'iconographie des CD-Rom ANOFEL, les particuliers et les institutions ayant autorisé l'utilisation d'illustrations, le Professeur Daniel Dalet pour sa contribution à la cartographie de la pathologie géographique, Madame Nathalie Drogou-Vadon ainsi que l'équipe d'Alinéa Plus pour la réalisation de l'ePILLY Trop.

L'édition 2022 est dédiée au Pr Fabrice SIMON et au Dr Olivier PATEY, membres éminents de notre spécialité, contributeurs du ePILLY Trop depuis sa première édition et décédés avant l'achèvement de l'ouvrage actuel. *In memoriam*.

L'ensemble du comité de rédaction et les auteurs se sont efforcés de mettre à la disposition des étudiants comme des médecins spécialisés un ouvrage répondant à leurs attentes. C'est l'objectif que nous espérons avoir atteint.

Bonne lecture !

Le comité de rédaction de l'édition 2022

Dr Faïza AJANA, Lille (fajana@ch-tourcoing.fr)

Dr Laurence BARIL, Paris (laurencebaril1@gmail.com)

Dr Pascal DEL GIUDICE, Fréjus - Saint-Raphaël (delgiudice-p@chi-fsr.fr)

Dr Michel DEVELOUX, Paris (micheldeveloux@yahoo.fr)

Pr Loïc EPELBOIN, Cayenne (epelboincrh@hotmail.fr)

Pr Jean-François FAUCHER, Limoges (jean-francois.faucher@unilim.fr)

Pr Stéphane JAURÉGUIBERRY, Paris (stephane.jaureguiberry@aphp.fr)

Pr Eric PICHARD, Paris (eric.pichard.univ@gmail.com)

Dr Thierry PISTONE, Bordeaux (thierry.pistone@chu-bordeaux.fr)

Pr Christophe RAPP, Paris (rappchristophe5@gmail.com)

Dr Yves-Marie VANDAMME, Angers (ymvandamme@chu-angers.fr)

Dr Nicolas VIGNIER, Cayenne (dr.vignier@gmail.com)

Dr Thomas Yapo ABA
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire. Bouaké. République de Côte d'Ivoire.
chefaba@yahoo.fr

Dr Philippe ABBOUD
Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre hospitalier Andrée Rosemon. Cayenne. Guyane. France.
philippe.abboud@ch-cayenne.fr

Pr Éric ADEHOSSI
Service de Médecine Interne. Hôpital National. Niamey. Niger.
eadehossi@yahoo.fr

Dr Emmanuelle AISSI
Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur. Centre Hospitalier Gustave Dron. Tourcoing. France.
eaissi@ch-tourcoing.fr

Dr Faïza AJANA
Service Universitaire de Maladies Infectieuses et du Voyageur. Centre Hospitalier Gustave Dron. Tourcoing. France.
fafrancmar@gmail.com

Dr Enagnon Kazali ALIDJINOU
Service de Virologie. Institut de Microbiologie. Centre Hospitalo-Universitaire. Lille. France.
enagnon-kazali.alidjinou@univ-lille.fr

Dr Mathias ALTMANN
Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement. Bordeaux. France.
mathias.altmann@u-bordeaux.fr

Dr Adela ANGOULVANT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire Bicêtre, AP-HP. Le-Kremlin-Bicêtre. France.
adela.angoulvant@aphp.fr

Dr Cédric ARVIEUX
Centre de référence en infections ostéo-articulaires du Grand Ouest. Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes. France.
cedric.arvieux@chu-rennes.fr

Dr Hélène ASTIER
Laboratoire de biologie. Hôpital d'Instruction des Armées Laveran. Marseille. France.
helene.astier@intradef.gouv.fr

Pr Khadidiatou M. BÂ FALL
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Principal. Dakar. Sénégal.
khadybafall@yahoo.fr

Dr Bernadette BALDIN
Centre Régional de Pharmacovigilance. Hôpital de Cimiez. Centre Hospitalo-Universitaire. Nice. France.
baldin.b@chu-nice.fr

Dr Laurence BARIL
Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Saint-Denis. France.
laurence.baril@ansm.santé.fr

Dr Olivier BARRAUD
Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène. Centre Hospitalo-Universitaire. Limoges. France.
olivier.barraud@unilim.fr

Dr Djibril BARRY
Programme de Formation en Épidémiologie de Terrain. Université Joseph Ki Zerbo. Ouagadougou. Burkina Faso.
djibilirou@yahoo.fr

Dr Alain BERREBI
Service de Gynécologie Obstétrique. Hôpital Paule de Viguier. Centre Hospitalo-Universitaire. Toulouse. France.
berrebi.a@chu-toulouse.fr

Pr Antoine BERRY
Service de Parasitologie-Mycologie. Centre Hospitalo-Universitaire. Toulouse. France.
berry.a@chu-toulouse.fr

Dr Simon BESSIS
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Bicêtre. Le Kremlin-Bicêtre. France.
simon.bessis@yahoo.fr

Pr Jean BEYTOUT
Faculté de Médecine. Université Clermont Auvergne. Clermont-Ferrand. France.
jean.beytout@orange.fr

Dr Loïc BIERE
Service de cardiologie. Centre Hospitalo-Universitaire. Angers. France.
lobiere@chu-angers.fr

Dr Romain BLAIZOT
Service de dermatologie. Centre Hospitalier Andrée Rosemon. Cayenne. Guyane. France.
romain.blaizot@ch-cayenne.fr

Dr Alexandre BLEIBTREU
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière. Paris. France.
alexandre.bleibtreu@aphp.fr

Dr Nicolas BLONDIAUX
Laboratoire de Microbiologie. Centre Hospitalier Gustave Dron. Tourcoing. France.
nblondiaux@ch-tourcoing.fr

Pr Elisabeth BOTELHO-NEVERS
Service d'Infectiologie. Hôpital Nord. Centre Hospitalo-Universitaire. Saint-Etienne. France.
elisabeth.botelho-nevers@chu-st-etienne.fr

Dr Julie BOTTERO
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Avicenne. Bobigny. France.
julie.bottero@aphp.fr

Pr Olivier BOUCHAUD
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Avicenne. Bobigny. France.
olivier.bouchaud@aphp.fr

Dr Michel BOUSSINESQ
Unité Mixte Internationale 233 TransVIHMI. Institut de Recherche pour le Développement-INSERM U1175-Université de Montpellier. Montpellier. France.
michel.boussinesq@ird.fr

Pr Jean-Paul BOUTIN
Groupe d'Intervention en Santé Publique et Épidémiologie. Marseille. France.
boutin.jeanpaul@gmail.com

Pr Elisabeth BOUVET
Haute Autorité de Santé. Saint-Denis. Seine-Saint-Denis. France.
elisabeth.bouvet@aphp.fr

Dr Souleymane BRAH
Service de Médecine Interne. Hôpital National de Niamey. Niger.
brahsouleymane@yahoo.fr

Liste et coordonnées des auteurs et des co-auteurs

Pr Philippe BROUQUI
Pôle de Maladies Infectieuses. Centre Hospitalo-Universitaire Timone. Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection. Marseille. France.
philippe.brouqui@ap-hm.fr

Pr Pierre BUFFET
Direction médicale. Institut Pasteur. Paris. France.
pabuffet@gmail.com

Dr Clémence CANIVET
Service d'Hépato-Gastro-Entérologie. Centre Hospitalo-Universitaire. Angers. France.
clemence.canivet@chu-angers.fr

Pr Dominique CHABASSE
Université d'Angers. Angers. France.
dochabasse@chu-angers.fr

Dr Paul CHABERT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital de la Croix Rousse. Centre Hospitalo-Universitaire. Lyon. France.
paul.chabert@chu-lyon.fr

Dr Thibaut CHALLAN BELVAL
Service d'Infectiologie. Centre Hospitalier Alpes-Leman. Contamine sur Arve. France.
tchallanbelval@ch-alpes-leman.fr

Dr Pierre CHAUVELOT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital de la Croix Rousse. Centre Hospitalo-Universitaire. Lyon. France.
pierre.chauvelot@chu-lyon.fr

Dr Jean-Marc CHAPPLAIN
Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale. Centre Hospitalo-Universitaire. Rennes. France.
jean-marc.chapplain@chu-rennes.fr

Dr Cédric CHESNAIS
Unité Mixte Internationale 233 TransVIHMI. Institut de Recherche pour le Développement-INSERM U1175-Université de Montpellier. Montpellier. France.
cedric.chesnais@ird.fr

Dr Jean-Philippe CHIPPAUX
Unité Mixte de Recherche « Mère et enfant en milieu tropical : pathogènes, système de santé et transition épidémiologique ». Institut de Recherche pour le Développement. Université Paris Cité. Paris. France.
jean-philippe.chippaux@ird.fr

Pr Daniel CHRISTMANN
Service de Médecine Interne. Hospices Civils de Colmar. France.
christmann.da@gmail.com

Dr Paul-Henri CONSIGNY
Centre Médical de l'Institut Pasteur. Paris. France.
paul-henri.consigny@pasteur.fr

Pr Eric DELAPORTE
Département des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire. Montpellier. France.
Unité de Recherche TransVIHMI Université de Montpellier-INSERM-IRD.
e-delaporte@chu-montpellier.fr

Pr Pierre DELLAMONICA
Université Nice-Côte d'Azure. Nice. France.
dellamopierre@yahoo.com

Pr Jean DELMONT
Laboratoire de Santé Publique. Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales.
Université d'Aix-Marseille. France.
jean.delmont@univ-amu.fr

Dr Pascal DEL GIUDICE
Service d'Infectiologie-Dermatologie. Centre Hospitalier Intercommunal. Fréjus Saint-Raphaël. France.
delgiudice-p@chi-fsr.fr

Dr Abdoul-Karim DEMBELÉ
Centre de la Drépanocytose. Centre Hospitalo-Universitaire du Point G. Bamako. Mali.
dembeleak@yahoo.fr

Dr Michel DEVELOUX
Service de Parasitologie-Mycologie. Hôpital Saint-Antoine. Paris. France.
micheldeveloux@yahoo.fr

Dr Ibrahima DIALLO
Service de Médecine Interne et d'Hépato-Gastro-Entérologie Marie Louise Brévié. Hôpital Principal. Dakar. Sénégal.
idiallo601@yahoo.fr

Pr Aurélien DINH
Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Raymond Poincaré. Garches. France.
aurelien.dinh@aphp.fr

Pr Vincent DUBÉE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire. Angers. France.
vincent.dubee@chu-angers.fr

Dr Alexandre DUVIGNAUD
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Groupe Hospitalier Pellegrin. Centre Hospitalo-Universitaire. Bordeaux. France.
alexandre.duvignaud@chu-bordeaux.fr

Pr Serge ÉHOLIÉ
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Département de Dermatologie-Infectiologie. Centre Hospitalo-Universitaire de Treichville. Abidjan. République de Côte d'Ivoire.
speholie@afnet.net

Pr Eboi EHUI
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire de Treichville. Abidjan. République de Côte d'Ivoire.
docehui@yahoo.fr

Dr Carole ELDIN
Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales. Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille. Unité des Virus Emergents. Aix-Marseille Université/IRD 190 INSERM 1207 EFS-IRBA. Marseille. France.
carole.eldin@ap-hm.fr

Pr Loïc EPELBOIN
Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane. Inserm 1424. Centre Hospitalier de Cayenne Andrée Rosemon. Guyane. France.
epelboincrh@hotmail.fr

Pr Jean-François FAUCHER
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire. Limoges. France.
jean-francois.faucher@unilim.fr

Dr Olivier FERRARIS
Unité de Virologie, Département 2MI. Institut de Recherche Biomédicale des Armées. Brétigny-sur-Orge. France.
olivier.ferraris@intradef.gouv.fr

Pr Cécile FICKO
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital d'Instruction des Armées Bégin. Saint-Mandé. France.
cecile.ficko@intradef.gouv.fr

Dr Pierre FILLÂTRE
Service de Réanimation Polyvalente. Centre Hospitalier. Saint-Brieuc. France.
pierre.fillatre@armorsante.bzh

Pr Eric GARNOTEL
Laboratoire de Biologie. Hôpital d'Instruction des Armées Laveran. Marseille. France.
eric.garnotel@intradef.gouv.fr

Dr Philippe GAUTRET
Pôle de Maladies Infectieuses. Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection. Marseille. France.
philippe.gautret@ap-hm.fr

Pr Pierre-Marie GIRARD
Réseau International des Instituts Pasteur. Institut Pasteur. Paris. France.
pierre-marie.girard@pasteur.fr

Dr Romain GUENEAU
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Bicêtre. Le Kremlin-Bicêtre. France.
romain.gueneau21@gmail.com

Dr Patrick HOCHEDEZ
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire. Fort de France. Martinique. France.
patrick.hochedez@chu-fortdefrance.fr

Dr Florence HUBER
Croix-Rouge Française de Guyane. Cayenne. Guyane. France.
florence.huber@croix-rouge.fr

Dr Patrick IMBERT
Centre de Vaccinations Internationales. Centre hospitalier Annecy Genevois. Épagny Metz-Tessy. France.
pimbert@ch-annecygenevois.fr

M. Yannick JAFFRÉ
Groupe Inter Académique pour le Développement Santé. Académie des Sciences. Institut de France & IRL 3189 « Environnement, Santé, Sociétés « (CNRS). Paris. France.
yannick.jaffre04@gmail.com

Pr Stéphane JAURÉGUIBERRY
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Bicêtre. Le Kremlin-Bicêtre. France.
stephane.jaureguiberry@aphp.fr

Pr Hatem KALLEL
Service de Réanimation-Médecine Intensive. Centre Hospitalier Andrée Rosemon. Cayenne. Guyane. France.
hatem.kallel@ch-cayenne.fr

Anne KERIEL
Centre National de Référence des Brucella. Centre Hospitalo-Universitaire. Nîmes. France.
anne.keriel@inserm.fr

Dr Dominique KEROUEDAN
Paris School of International Affairs. Sciences Po. Paris. France.
d.kerouedan@skynet.be

Dr Bérengère KOEHL
Centre de référence de la drépanocytose. Hôpital Robert Debré. Paris. France.
berengere.koehl@aphp.fr

Pr Karine LACOMBE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital St Antoine. Groupe Hospitalier Sorbonne Université. Paris. France.
karine.lacombe2@aphp.fr

Pr Jean-Christophe LAGIER
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection. Marseille. France.
jeanchristophe.lagier@ap-hm.fr

Dr Jordan LEROY
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie. Centre Hospitalo-Universitaire. Lille. France.
jordan.leroy@chru-lille.fr

Pr Olivier LESENS
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Gabriel Montpied. Centre Hospitalo-Universitaire. Clermont-Ferrand. France.
olesens@chu-clermontferrand.fr

Dr Gaëlle LETERME
Service des Chirurgie Maxillo-faciale et Plastique. Centre Hospitalo-Universitaire Félix Guyon. Saint Denis. France.
gaelle.leterme@chu-reunion.fr

Dr Thibault LHERMUSIER
Service de Cardiologie. Hôpital Rangueil. Centre Hospitalo-Universitaire. Toulouse. France.
lhermusier.t@chu-toulouse.fr

Pr Frédéric LUCHT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire. Hôpital Nord. Saint-Etienne. France.
frederic.lucht@chu-st-etienne.fr

Dr Zoha MAAKAROUN-VERMESSE
Unité de Vaccinologie. Service de Médecine Pédiatrique. Centre Hospitalo-Universitaire. Tours. France.
z.maakaroun-vermesse@chu-tours.fr

Pr Emérite Jean-François MAGNAVAL
Service de Parasitologie Médicale. Faculté de Médecine. Toulouse. France.
jean-francois.magnaval@univ-tlse3.fr

Pr Antoine MAHÉ
Service de Dermatologie. Hôpital Pasteur. Centre Hospitalier de Colmar. France.
antoine.mahe@ch-colmar.fr

Dr Pierre-Olivier MAQUART
Medical Entomology Team. Institut Pasteur du Cambodge. Phnom Penh. Cambodge.
pomaquart@pasteur-kh.org

Pr Sandra MALAVAUD
Unité de Prévention du Risque Infectieux Associé aux Soins, Service d'Épidémiologie. Centre Hospitalo-Universitaire. Toulouse. France.
malavaud.s@chu-toulouse.fr

Pr Denis MALVY
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Groupe Hospitalier Pellegrin. Centre Hospitalo-Universitaire. Bordeaux. France.
denis.malvy@chu-bordeaux.fr

Pr Bruno MARCHOU
Service de Médecine et Maladies Infectieuses. Centre Hospitalier. Mamoudzou. Mayotte. France.
marchou.b@gmail.com

Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire. Toulouse. France.
martin-blondel.g@chu-toulouse.fr

Pr Thierry MAY
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpitaux de Brabois. Centre Hospitalier Régional Universitaire. Nancy. Vandœuvre-les-Nancy France.
t.may@chru-nancy.fr

Liste et coordonnées des auteurs et des co-auteurs

Pr Papa Saliou MBAYE
Service de Médecine Interne et d'Hépato-Gastro-Entérologie Marie Louise Brévié. Hôpital Principal. Dakar. Sénégal
psaliou@yahoo.fr

Pr Christian MICHELET
Université Rennes 1. Rennes. France.
christian.michelet6@gmail.com

Pr Matthieu MILLION
Pôle de Maladies Infectieuses. Centre Hospitalo-Universitaire Timone. Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection. Marseille. France.
matthieumillion@gmail.com

Pr Daouda Kassoum MINTA
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Point G. Bamako. Mali.
minta_daouda@yahoo.fr

Pr Mourad MOKNI
Service de Dermatologie. Hôpital La Rabta. Faculté de Médecine de Tunis. Tunisie.
mourad.mokni@rns.tn

Dr Gentiane MONSEL
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière. Paris. France.
gentiane.monsel@aphp.fr

Pr Jean-Jacques MORAND
Service de Santé des Armées. Toulon. France.
morandjj@aol.com

Pr Mathieu NACHER
Service de Dermatologie et Vénéréologie. Centre hospitalier Andrée Rosemon. Cayenne. Guyane. France.
mathieu.nacher66@gmail.com

Dr Duc NGUYEN
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Groupe Hospitalier Pellegrin. Centre Hospitalier Universitaire. Bordeaux. France.
duc.nguyen@chu-bordeaux.fr

Dr Lindsay OSEI
Service de Pédiatrie. Centre hospitalier Andrée Rosemon. Cayenne. Guyane. France.
lindsay.osei@gmail.com

Dr Elise OUEDRAOGO
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Avicenne. Bobigny. France.
elise.ouedraogo@aphp.fr

Olivier PACCOUD
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière. Paris. France.
olivier.paccoud@aphp.fr

Dr Luc PARIS
Service de Parasitologie-Mycologie. Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière. France.
luc.paris@aphp.fr

Dr Jérémie PASQUIER
Service de Maladies Infectieuses-Médecine Interne. Hôpital du Scorff. Groupe Hospitalier Bretagne Sud. Lorient. France.
j.pasquier@ghbs.bzh

Dr Olivier PATEY†
Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalier Intercommunal. Villeneuve-Saint-Georges. France.

Pr Christian PERRONNE
Paris. France.
c.perronne@aphp.fr

Pr Dominique PEYRAMOND
Centre Hospitalo-Universitaire. Université de Lyon. France.
dpeyramond@wanadoo.fr

Pr Gilles PIALOUX
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Tenon. Paris. France.
gilles.pialoux@aphp.fr

Pr Renaud PIARROUX
Service de Parasitologie-Mycologie. Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière. Paris. France.
renaud.piarroux@ap-hm.fr

Pr Éric PICHARD
Centre de Diagnostic et de Thérapeutique. Centre Hospitalo-Universitaire Hôtel-Dieu. Paris. France.
eric.pichard.univ@gmail.com

Dr Thierry PISTONE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Groupe Hospitalier Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire. Bordeaux. France.
thierry.pistone@chu-bordeaux.fr

Pr Christian RABAUD
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital de Brabois. Centre Hospitalo-Universitaire. Vandœuvre-les-Nancy. France
c.rabaud@chru-nancy.fr

Dr Valérie RABIER
Service de Médecine Interne-Infectiologie. Centre Hospitalier Saint-Brieuc. France.
valerie.rabier@armorsante.bzh

Pr Blandine RAMMAERT
Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire La Milétrie. Poitiers. France.
blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

Pr Stéphane RANQUE
Laboratoire de Parasitologie Médicale-Mycologie. Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection. Marseille. France.
stephane.ranque@ap-hm.fr

Pr Christophe RAPP
Unité d'Infectiologie. Pôle Médecine. Hôpital Américain de Paris. Neuilly-sur-Seine. France.
rappchristophe5@gmail.com

Dr Josette RAYMOND
Laboratoire de Biologie. Centre Hospitalo-Universitaire Bicêtre. Le Kremlin-Bicêtre. France.
josette.raymond1@gmail.com

Dr Stanislas REBAUDET
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Européen. Marseille. France.
s.rebaudet@hopital-europeen.fr

Pr Serge RESNIKOFF
Brien Holden Vision Institute. University of New South Wales. Sydney. Australie.
serge.resnikoff@gmail.com

Pr Matthieu REVEST
Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale. Hôpital Pontchaillou. CHU Rennes. France.
matthieu.revest@chu-rennes.fr

Dr François ROGER
Direction Régionale pour l'Asie du Sud-Est. Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement. Hanoï. Vietnam.
francois.roger@cirad.fr

Dr Hélène SAVINI
Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale. Hôpital d'Instruction des Armées Laveran. Marseille. France.
helene.savini@laposte.net

Pr Assa TRAORE SIDIBE
Service de Médecine. Hôpital du Mali. Bamako. Mali.
sidibe2050@yahoo.fr

Pr Fabrice SIMON†
Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale. Hôpital d'Instruction des Armées Laveran. Marseille. France.

Dr Georges SOULA
Cavaillon. France.
georges.soula@univ-amu.fr

Pr Michel STROBEL
Toulouse. France.
michel.strobel@gmail.com

Pr Mariam SYLLA
Service de Pédiatrie. Centre Hospitalo-Universitaire Gabriel Touré. Bamako. Mali.
dr_mame@yahoo.fr

Pr Pierre TATTEVIN
Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale. Hôpital Pontchaillou. Centre Hospitalo-Universitaire. Rennes. France.
pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Mme Stéphanie TCHIOMBIANO
Département de science politique. Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne. France.
stephanie.tchiombiano@univ-paris1.fr

Dr Nourchene TOUKABRI
Service de Dermatologie. Hôpital La Rabta. Tunis. Tunisie.
tnourchene@gmail.com

Pr Jean-Nicolas TOURNIER
Unité interactions hôte-agents pathogènes. Institut de Recherche Biomédicale des Armées. Brétigny-sur-Orge. France.
jean-nicolas.tournier@pasteur.fr

Dr Roland TUBIANA
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière. France.
roland.tubiana@aphp.fr

Pr Eric VALADE
Direction centrale du Service de Santé des Armées. Paris. France.
eric.valade@intradef.gouv.fr

Dr Yves-Marie VANDAMME
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire. Angers. France.
ymvandamme@chu-angers.fr

Dr Nicolas VIGNIER
Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane Inserm 1424. Centre Hospitalier Andrée Rosemon. Cayenne. Guyane. France.
dr.vignier@gmail.com

Dr Audrey WOLF
Laboratoire de Biologie. Hôpital d'Instruction des Armées Laveran. Marseille. France.
audrey_wolf@hotmail.fr

Dr Pauline YANOGO
Service de la Planification et de l'Information Hospitalière. Centre Hospitalo-Universitaire Yalgado Ouédraogo. Ouagadougou. Burkina Faso.
yanogo.pauline@yahoo.fr

Pr Yazdan YAZDANPANAH
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Centre Hospitalo-Universitaire Bichat-Claude Bernard. Paris. France.
yazdan.yazdanpanah@aphp.fr

ePILLY Trop : mode d'emploi

Accès

Le ePILLY Trop, ouvrage français de référence en infectiologie tropicale élaboré sous l'égide du CMIT et édité par Alinéa Plus, est accessible via le site internet Infectiologie.com, rubrique formation, sous-rubrique « Ouvrages » (https://www.infectiologie.com/fr/pillytrop.html).

Le ePILLY Trop se présente sous forme d'un fichier pdf interactif (nom du fichier «**ePILLYtrop2022.pdf**») incluant l'ensemble des chapitres du ePILLY Trop ainsi que 87 cas cliniques en médecine tropicale interactifs.

ATTENTION, afin que les liens des cas cliniques en médecine tropicale (page 14 du sommaire) soient actifs, il est indispensable de télécharger et de ranger au préalable le fichier «ePILLYtrop2022.pdf» et le dossier «Cas_cliniques_ePILLYtrop» dans un même dossier.

Avant de démarrer…

1. Cliquez sur le fichier PDF interactif «ePILLYTrop2022.pdf» à l'aide du logiciel Acrobat Reader®, téléchargeable gratuitement depuis le site Adobe http://get.adobe.com/fr/reader/ ou autres logiciels compatibles avec Acrobat Reader®. Pour information, le logiciel payant Acrobat Pro® offre plus de fonctionnalités.
2. Afin d'optimiser la lecture en ligne du ePILLY Trop, nous vous suggérons de mettre en place les outils suivants sur la barre d'outils de votre Acrobat Reader® :
   - outils pour la navigation de pages (Affichage –> Afficher / Masquer –> Eléments de barres d'outils –> Navigation de page –> Affichez tous les outils Navigation de pages) :
     - les boutons « Page suivante » et « Page précédente » sont disponibles sur la barre d'outils Navigation de pages. En regard de ces boutons, la zone de texte est également interactive : il vous suffit de taper un numéro de page et d'appuyer sur Entrée pour atteindre directement la page voulue ;
     - les boutons « Vue précédente » et « Vue suivante » vous permettent de rechercher des pages PDF que vous avez visualisées auparavant en revenant en arrière dans votre parcours de visualisation. En parlant de vue, il s'agit de l'historique de visualisation des pages. Si, par exemple, vous avancez et reculez dans un document, l'historique de visualisation revient en arrière, affichant les pages que vous avez vues dans l'ordre inverse de l'affichage initial.
   - recherche d'informations : servez-vous de la fenêtre Recherche avancée (Edition > Recherche avancée) ou de la barre d'outils Recherche pour trouver les informations qui vous intéressent dans l'ensemble du document et les signets.

L'index en fin d'ouvrage renvoit aux numéros de chapitres correspondants.

Organisation et interactivité spécifiques du ePILLY Trop

Le ePILLY Trop comprend 5 grandes parties (cf. sommaire) repérées par un code couleur qui est retrouvé dans l'ensemble des chapitres de chaque partie :

- En vert : Épidémiologie des maladies infectieuses et tropicales. Santé internationale.
- En orange : Outils en infectiologie tropicale.
- En bleu : Syndromes.
- En rouge : Maladies.
- En mauve : Infections selon le terrain.

Sur chaque page du ePILLY Trop :

- la partie et le chapitre concernés sont rappelés en haut et à gauche dans le bandeau supérieur ;
- les boutons « sommaire » et « index » situés en haut et à droite dans le bandeau supérieur permettent d'accéder au sommaire interactif ou à l'index ;
- les liens textes (mots soulignés) renvoient à la tête d'un chapitre.

ePILLY trop : mode d'emploi (suite)

Le fichier pdf interactif du ePILLY Trop permet également une consultation sur tablette ou smartphone à l'aide de logiciels ou solutions de lecture du format pdf (ex : Adobe Viewer® ou Goodreader® sur iPad).

L'utilisateur peut ainsi bénéficier à la fois de l'interactivité spécifique à ce fichier pdf interactif (sommaire, liens) et de toutes les fonctionnalités propres au logiciel Acrobat Reader® ou au logiciel de lecture de l'e-book (recherche intégrale, modes d'affichage, aller à la page n°X, marque-page…). Par exemple, pour rechercher une thématique qui vous intéresse (ex : paludisme) vous disposez de 2 modes de recherche possible :

- via le sommaire interactif : en cliquant sur le chapitre correspondant dans le sommaire (paludisme), vous irez directement à la tête du chapitre correspondant (paludisme) ;
- via la recherche intégrale par mot (fonctionnalité d'Acrobat ou du logiciel de lecture) : en tapant le mot recherché (paludisme), le logiciel Acrobat vous indiquera le nombre de mot « paludisme » rencontré dans l'ouvrage et vous dirigera successivement à tous les endroits où il se situe (visualisation en surlignage).

Sommaire

Partie 1. Épidémiologie des maladies infectieuses et tropicales. Santé internationale

1 Épidémiologie des maladies transmissibles : notions de base et glossaire 15
2 Transmission des infections 23
3 Épidémiologie des infections tropicales : le complexe pathogène précurseur de One Health 27
4 Une seule santé (One Health) 31
5 Pathologie géographique (dont COM) 40
6 Risques infectieux des voyages et des migrations entre pays tropicaux 49
7 Vecteurs et lutte antivectorielle 55
8 Santé mondiale. Maladies tropicales négligées 68
9 Réponses aux épidémies 79

Partie 2. Outils en infectiologie tropicale

10 Apports d'une démarche anthropologique à la prévention et à la prise en charge des maladies infectieuses 84
11 Classification des principales bactéries pathogènes chez l'homme 89
12 Classification des principaux virus pathogènes chez l'homme 93
13 Classification des principaux parasites pathogènes chez l'homme 98
14 Classification des principaux champignons pathogènes chez l'homme 102
15 Technique, résultats et interprétation des prélèvements 108
16 Anti-infectieux essentiels 132
17 Antituberculeux 136
18 Antirétroviraux 141
19 Antiparasitaires 145
20 Antifongiques 150
21 Antiseptiques et désinfectants 153
22 Règles de prescription des antibiotiques 158
23 Traitements courts ou « minute » 161
24 Résistances aux antibactériens 163
25 Interactions médicamenteuses avec les anti-infectieux 166
26 Chimioprophylaxie anti-bactérienne 171
27 Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie 176

Partie 3. Syndromes

28 Fièvre aiguë. Examen clinique en infectiologie tropicale 186
29 Eruptions fébriles 192
30 Syndromes septiques et choc septique 201
31 Fièvres hémorragiques virales 206
32 Fièvres prolongées, granulomatoses hépatiques 217
33 Splénomégalies infectieuses 223
34 Adénopathies infectieuses 226
35 Infections buccales 230

36 Infections respiratoires hautes : rhino-pharyngites, angines, sinusites, otites, infections ORL tropicales ... 240
37 Infections respiratoires basses ... 251
38 Pleurésies infectieuses ... 274
39 Diarrhées infectieuses ... 280
40 Infections et toxi-infections d'origine alimentaire ... 293
41 Douleurs abdominales fébriles ... 299
42 Ascites infectieuses ... 306
43 Ictères fébriles ... 309
44 Infections urinaires communautaires ... 313
45 Épidémiologie des IST ... 319
46 Écoulement urétral chez l'homme ... 322
47 Écoulement vaginal ... 327
48 Ulcérations génitales ... 330
49 Infections pelviennes chez la femme ... 341
50 Péricardites infectieuses ... 345
51 Myocardites ... 350
52 Endocardites infectieuses ... 353
53 Méningites ... 362
54 Méningo-encéphalites ... 375
55 Infections oculaires ... 381
56 Infections par inoculation, morsures (hors rage et envenimations) ... 395
57 Envenimations ... 399
58 Infections de la peau, des tissus mous et des muscles ... 412
59 Infections ostéo-articulaires ... 431
60 Hyperéosinophilie, interprétation de la numération sanguine et syndrome mononucléosique ... 441

Partie 4. Maladies

61 Tuberculose ... 450
62 Lèpre ... 464
63 Ulcère de Buruli, infection à *Mycobacterium ulcerans* ... 472
64 Tréponématoses endémiques ... 479
65 Streptococcies et rhumatisme articulaire aigu ... 489
66 Staphylococcies ... 493
67 Tétanos ... 499
68 Diphtérie ... 507
69 Coqueluche ... 518
70 Fièvre typhoïde ... 523
71 Salmonelloses non typhiques ... 528
72 Listériose ... 531
73 Infection par *Helicobacter pylori* ... 535
74 Shigelloses ... 543

75 Choléra 545
76 Peste 549
77 Charbon 553
78 Brucellose 558
79 Leptospiroses 563
80 Fièvres récurrentes 569
81 Rickettsioses 577
82 Fièvre Q 586
83 Bartonelloses 591
84 Morve 598
85 Mélioïdose 600
86 Actinomycoses - Nocardioses 605
87 Infection par le VIH et SIDA 610
88 Infection par HTLV 666
89 Hépatites virales 668
90 Infections par les entérovirus 685
91 Viroses respiratoires 695
92 Herpès (HSV-1, HSV-2) 712
93 Varicelle, zona 716
94 Infections par le CMV et l'EBV 720
95 Poxviroses 727
96 Infections par les papillomavirus (HPV) 733
97 Arboviroses tropicales 739
98 Infections par les Filovirus, les Arenavirus et les Hantavirus 766
99 Rage 779
100 Paludisme 786
101 Parasitoses intestinales 802
102 Amoebose tissulaire 812
103 Gale 817
104 Tungose 821
105 Myiases 824
106 Filarioses 830
107 Bilharzioses ou schistosomoses 845
108 Trypanosomose humaine africaine 856
109 Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas 865
110 Leishmanioses 873
111 Migrations larvaires et impasses parasitaires 883
112 Distomatoses 900
113 Toxoplasmose 907
114 Mycoses profondes tropicales 911
115 Mycétomes 943
116 Teignes 946

Partie 5. Infections selon le terrain

117 Infection et grossesse (hors VIH) 952
118 Infections puerpérales 958
119 Infections néonatales 961
120 Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) 967
121 Infections et drépanocytose 971
122 Infections et diabète 977
123 Infections chez les usagers de drogues 983
124 Infections chez le neutropénique 987
125 Infections associées aux soins 990
126 Accidents d'exposition sexuelle ou au sang (AES) 995
127 Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés 1005
128 Infections tropicales et cancers 1010
129 Prévention et prise en charge des infections chez les migrants 1014

Index **1023**

Cas cliniques en médecine tropicale

Cas N° 1
Cas N° 2
Cas N° 3
Cas N° 4
Cas N° 5
Cas N° 6
Cas N° 7
Cas N° 8
Cas N° 9
Cas N° 10
Cas N° 11
Cas N° 12
Cas N° 13
Cas N° 14
Cas N° 15
Cas N° 16
Cas N° 17
Cas N° 18
Cas N° 19
Cas N° 20
Cas N° 21
Cas N° 22
Cas N° 23
Cas N° 24
Cas N° 25
Cas N° 26
Cas N° 27
Cas N° 28
Cas N° 29
Cas N° 30
Cas N° 31
Cas N° 32
Cas N° 33
Cas N° 34
Cas N° 35
Cas N° 36
Cas N° 37
Cas N° 38
Cas N° 39
Cas N° 40
Cas N° 41
Cas N° 42
Cas N° 43
Cas N° 44
Cas N° 45
Cas N° 46
Cas N° 47
Cas N° 48
Cas N° 49
Cas N° 50
Cas N° 51
Cas N° 52
Cas N° 53
Cas N° 54
Cas N° 55
Cas N° 56
Cas N° 57
Cas N° 58
Cas N° 59
Cas N° 60
Cas N° 61
Cas N° 62
Cas N° 63
Cas N° 64
Cas N° 65
Cas N° 66
Cas N° 67
Cas N° 68
Cas N° 69
Cas N° 70
Cas N° 71
Cas N° 72
Cas N° 73
Cas N° 74
Cas N° 75
Cas N° 76
Cas N° 77
Cas N° 78
Cas N° 79
Cas N° 80
Cas N° 81
Cas N° 82
Cas N° 83
Cas N° 84
Cas N° 85
Cas N° 86
Cas N° 87

Épidémiologie des maladies transmissibles : notions de base et glossaire

1. Définitions

L'épidémiologie est l'étude de la distribution des maladies et de leurs déterminants dans la population humaine. Elle permet de connaître l'ampleur et la distribution des phénomènes morbides, d'identifier des facteurs de risque et de mesurer l'efficacité des interventions (tableau 1).

Chaque chapitre du ePILLY Trop concernant une infection tropicale présente en introduction les principales données épidémiologiques descriptives actualisées : répartition, incidence, prévalence ainsi que leurs tendances évolutives.

Le chapitre « Pathologie géographique (dont COM) » donne une vision synthétique de la répartition des principales infections tropicales.

Cependant, de nombreuses contraintes influencent l'épidémiologie de chaque infection tropicale.

Tableau 1. Les différents domaines d'activité de l'épidémiologie	
Épidémiologie descriptive	Quelle est la distribution dans le temps et dans l'espace des problèmes de santé au sein d'une population et quelles sont les personnes concernées ? Répondre aux trois questions qui, où et quand permet d'émettre des hypothèses sur le comment et le pourquoi.
Épidémiologie analytique	Existe-t-il un lien entre une exposition (facteur de risque) et la survenue d'une maladie ?
Épidémiologie évaluative	Les actions entreprises pour résoudre un problème de santé publique ont-elles été efficaces ?

2. Contraintes modulant l'épidémiologie des infections tropicales

Elles concernent l'environnement des malades et le malade lui-même et sont détaillées dans les chapitres concernant les grands syndromes (partie 3) et les maladies (partie 4).

2.1. Contraintes collectives liées à l'environnement

Elles sont d'ordre :

- géographique (climat, terrain, activités humaines collectives…) (voir le chapitre « Pathologie géographique ») ;
- écologique (biotope, biocénose, catastrophes naturelles…) (voir les chapitres « Épidémiologie des infections tropicales… », « Une seule santé (One Health) » et « Vecteurs et lutte antivectorielle ») ;
- démographique (populations humaines, animales, vectorielles…) ;
- anthropo-sociologique (représentation de la santé…) (voir le chapitre « Apports d'une démarche anthropologique à la prévention et à la prise en charge des maladies infectieuses ») ;
- biologique (immunité de groupe, génétique des résistances des vecteurs et des anti-infectieux…) (voir les chapitres « Vecteurs et lutte antivectorielle » et « Résistances aux antibactériens ») ;
- politique (gestion, inégalités, conflits armés…) (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels ») ;
- et surtout économique (pauvreté, dette, type d'économie, budget de la santé…).

Dans les chapitres du ePILLY Trop, le terme « Pays à ressources limitées » se substitue aux anciennes dénominations « Pays en Voie de Développement », « Pays en Développement » ou « Pays les Moins Avancés ».

2.2. Contraintes personnelles du malade

Elles sont liées à :
- son immunité (voir le chapitre « Vaccinations ») ;
- ses antécédents pathologiques (voir les chapitres « Infections et drépanocytose » et « Infections et diabète ») ;
- son comportement (voir les chapitres « Transmission des infections » et « Infections chez les usagers de drogues » ;
- son activité professionnelle (voir le chapitre « Accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) ») ;
- ses voyages (voir le chapitre « Risques infectieux des voyages et migrations entre pays tropicaux » et les tableaux jaunes en fin des chapitres concernés par les risques liés aux voyages ;
- ses traitements (voir les chapitres « Infections associées aux soins », « Infections chez le neutropénique » et « Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés » ;
- et aux moments critiques de sa vie (voir les chapitres « Infection et grossesse », « Infections puerpérales » et « Infections néonatales ».

3. Place de l'épidémiologie dans les programmes de lutte contre les infections tropicales

- Les programmes de santé nationaux (Programme National de Lutte contre le Paludisme, Programme de Lutte contre le SIDA…) comme les programmes internationaux (Programme Faire Reculer le Paludisme, Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida…) se fixent des objectifs sanitaires et financiers basés sur des critères d'épidémiologie descriptive comme les taux d'incidence, de prévalence et de mortalité, les niveaux de consommation des soins, d'adhésion et les obstacles au programme. Ces mêmes critères permettent d'évaluer ces programmes, de les poursuivre ou de les réviser (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).
- Pour l'analyse, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité des infections recueillies dans différents pays ou régions, celles ci doivent répondre à la Classification Internationale des Maladies (CIM, 11e révision) recommandée par l'OMS (voir le site correspondant en fin de chapitre).
- Le recueil des données épidémiologiques présente des difficultés dans de nombreux pays à ressources limitées, faute d'accès généralisé aux soins et de système de déclaration continue des causes de morbidité et de mortalité. Malgré le déploiement dans plus de 60 pays, dont un nombre croissant de pays d'Afrique sub-saharienne, d'un logiciel modulaire, gratuit et ouvert de collecte, traitement, analyse et diffusion d'informations sanitaires jusqu'au niveau du district sanitaire, le District Health Information Software dans sa 2e version (DHIS2), il est encore souvent nécessaire de recourir à d'autres méthodes de récolte de données présentant toutes des faiblesses :
  - Les sondages en grappe, à un ou plusieurs degrés, apportent des réponses partielles à cette contrainte si les échantillons sont représentatifs de la population et répétés dans le temps en tenant compte de la disparité des régions du pays et des saisons. L'enquête par la méthode d'autopsie verbale est surtout utilisée pour évaluer les causes de mortalité infantile (voir le chapitre « Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) ».
  - Les enquêtes hospitalières de prévalence d'infections sont biaisées par le mode de recrutement de ces institutions et l'exclusion des fractions de population les plus pauvres, mais elles sont souvent la seule mesure des complications d'infections tropicales (voir les chapitres « Infections et diabète » et « Infections et drépanocytose »).
  - La qualité des enquêtes de séroprévalence pratiquées sur des populations « captives » comme les donneurs de sang ou les femmes enceintes dépendent de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives (voir les définitions en paragraphe 5. Glossaire) des tests utilisés et des biais de recrutement de ces populations. Leur répétition permet d'évaluer l'évolution des infections endémiques et l'efficacité des interventions (hépatites virales, VIH-SIDA…).
  - L'incidence des cas sévères au cours d'une épidémie peut être évaluée par le flux d'admission dans les hôpitaux, en particulier dans les services de soins intensifs (Covid-19).

De plus, la définition même du cas qui doit être déclaré est variable d'un pays à l'autre, d'une région à l'autre, fonction du niveau de technicité des soignants chargés de la prise en charge des patients. Lorsque le diagnostic

positif peut être complexe, des données cliniques simples sont utilisables comme, par exemple, l'indice splénique pour évaluer la prévalence du paludisme.

- Des données épidémiologiques synthétiques, estimant à l'aide de modèles mathématiques la morbidité, la mortalité et l'invalidité par âge, sexe et région ainsi que les facteurs de risque d'infections tropicales, peuvent être obtenues par les relevés épidémiologiques hebdomadaires de l'OMS, les réseaux de surveillance (CDC, ECDC, Promed, GOARN…) et les publications régulières sur la Charge Mondiale de la Mortalité (Global Burden Diseases : Institute for Health Metrics and Evaluation/OMS).
- Le réseau Geosentinel apporte des informations épidémiologiques sur les pathologies des voyageurs (voir les sites web correspondants en fin de ce chapitre).

4. Place de l'épidémiologie dans la réponse aux épidémies

(voir le chapitre « Réponse aux épidémies »)

5. Glossaire (tableau 2)

Tableau 2. Principaux termes courants en épidémiologie

Termes	Définitions
Agents infectieux	Êtres vivants (organismes appartenant à l'une des 4 familles suivantes : bactéries, virus, parasites, champignons microscopiques) ou êtres inanimés (toxines), dits pathogènes car susceptibles d'entraîner des infections ou des toxi-infections.
Années de vie corrigées de l'invalidité (AVCI)	Somme des années vécues avec un handicap pondérées par le facteur qualité de vie et le nombre d'années perdues par décès par rapport à l'espérance de vie.
Biais de surveillance	Toute erreur produisant systématiquement des estimations supérieures ou inférieures à la valeur réelle des paramètres étudiés. Exemple : les maladies à déclaration obligatoire ne sont pas systématiquement notifiées et leur fréquence réelle est ainsi sous-estimée.
Cluster (ou grappe de cas)	Agrégat temporo-spatial de cas dont le nombre est perçu comme élevé. Exemple : toxi-infection alimentaire.
Contagion	Pénétration de l'agent pathogène chez un individu réceptif. Terme issu du latin cum (avec) et tangere (toucher), il a pour synonyme contage ou contamination.
Contagiosité	Capacité de l'agent pathogène à diffuser entre individus réceptifs.
Contrôle	Ensemble des mesures individuelles et collectives visant à réduire la prévalence d'une maladie infectieuse à un niveau acceptable, à ne pas assimiler à l'éradication. Exemples : onchocercose, maladie du sommeil.
Courbe épidémique	Représentation graphique (courbe, histogramme…) du nombre de cas d'une maladie infectieuse en fonction du temps dans une population, un lieu et une période donnés.
Couverture vaccinale (taux)	Proportion de personnes vaccinées dans une population et à un moment donné (voir le chapitre «Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie»).
Déclaration	Transmission de données sur des infections listées aux autorités locales ou internationales (RSI) dans le cadre de la prévention de leurs risques épidémiques et de leur surveillance afin d'adapter les politiques de santé publique. Exemple : fièvre jaune.

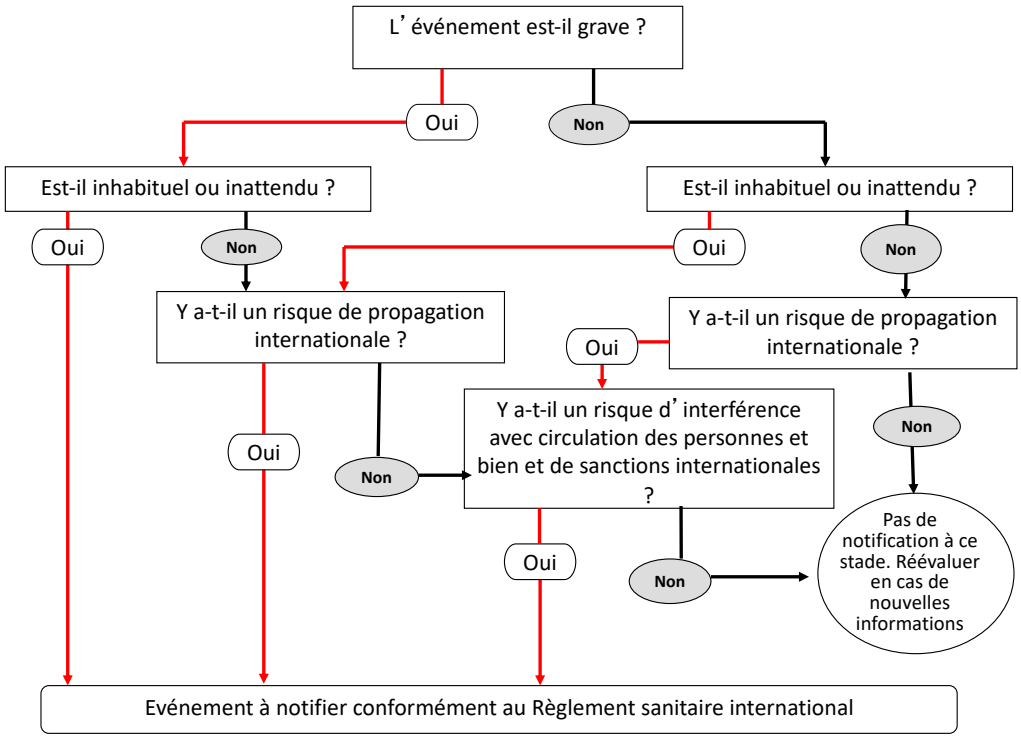
Tableau 2. Principaux termes courants en épidémiologie	
Termes	**Définitions**
Définition des cas	Voir le chapitre « Réponse aux épidémies ».
Échantillon	Sous-ensemble de la population étudiée. Le choix des unités qui constituent le sous-ensemble peut être effectué par différentes méthodes (échantillonnage). On utilise des échantillons parce qu'une étude approfondie de toute la population serait impossible, trop longue et trop chère pour le niveau de précision exigé.
Endémie	Persistance de cas d'une maladie dans un lieu donné pendant une longue période. Exemples : tuberculose, paludisme.
Endémo-épidémie	Persistance de cas d'une maladie dans un lieu donné pendant une longue période avec des épisodes épidémiques. Exemple : choléra.
Entomologie	Étude des insectes, en particulier des vecteurs.
Épidémie	Apparition d'un nombre anormalement élevé de cas d'une maladie, concentrés dans le temps et dans l'espace. Exemples : rougeole, Chikungunya, grippe.
Espérance de vie corrigée de l'incapacité (EVCI)	Espérance de vie corrigée par le nombre d'années perdues du fait de la maladie, du handicap ou d'une mort précoce.
Facteur de risque	Facteur augmentant le risque de maladie. Exemples : promiscuité et rougeole, rapport sexuel non protégé et IST
Facteur protecteur	Facteur diminuant le risque de maladie. Exemples : vaccination, adduction d'eau potable.
Faux négatif	Un résultat faux négatif est un test négatif chez un sujet malade.
Faux positif	Un résultat faux positif est un test positif chez un sujet non malade.
Flambée épidémique	Brusque augmentation des cas d'une maladie infectieuse dans une communauté, une zone géographique ou lors d'une saison. Exemple : Zika.
Hôte définitif	Organisme hébergeant la forme sexuée d'un agent pathogène. Exemple : le chien est l'hôte définitif du ténia échinocoque (hydatidose).
Hôte intermédiaire	Organisme chez qui un parasite se développe à l'état larvaire ou dans une phase d'immaturité sexuelle, pouvant s'y multiplier, nécessaire au cycle de transmission (ex : mollusque au cours des distomatoses).
Immunité collective	La vaccination (ou la maladie) d'un pourcentage élevé de la population lui confère ce que l'on appelle l'immunité collective ou immunité de groupe. La couverture vaccinale nécessaire pour obtenir une immunité de groupe optimale varie selon la maladie : pour la diphtérie, la poliomyélite, la rubéole et les oreillons, le seuil de couverture à atteindre pour créer une immunité collective est de 80-85 % ; pour la coqueluche et la rougeole, il est de 90-95 %.
Incidence	Nombre de nouveaux malades dans une population au cours d'une période déterminée (la plupart du temps un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée. Habituellement présentée en taux d'incidence, par exemple pour 100 000 personnes.

Tableau 2. Principaux termes courants en épidémiologie	
Termes	**Définitions**
Incidence cumulée	Rapport entre le nombre de nouveaux cas survenus pendant la période d'observation et le nombre de personnes en observation et susceptibles de devenir des cas au début de la période. Il s'agit d'une proportion et d'une mesure du risque qui doivent toujours être accompagnées de la mention de la durée d'observation. Exemple : 5 nouveaux cas de tuberculose dans une cohorte de 100 patients VIH+ suivis pendant 1 an ; incidence cumulée = 5/100 = 5 %
Incubation (période d')	Temps qui s'écoule entre la pénétration de l'agent pathogène et l'apparition des premiers symptômes de la maladie.
Indice	Fraction dont le numérateur et le dénominateur n'appartiennent pas au même ensemble. Exemple : 100 élèves, 10 latrines dans une école = 1 latrine pour 10 élèves.
Isolement	Séparation d'une personne ayant une maladie contagieuse, ou susceptible de l'être, de celles qui ne sont pas atteintes de cette maladie (voir le chapitre « Transmission des infections »).
Malacologie	Étude des mollusques, en particulier des hôtes intermédiaires. Exemple : planorbe dans le cycle de transmission de la bilharziose.
Maladie émergente	Infection nouvelle ou qui réapparait ou dont l'incidence a augmenté lors des 2 dernières années ou qui risque d'augmenter dans un futur proche ou devenue résistante aux anti-infectieux (OMS). Exemple Covid-19.
Maladie infectieuse	Maladie provoquée par une bactérie, un virus, un parasite ou un champignon, qu'elle soit transmissible (typhoïde) ou non (gangrène).
Maladie transmissible	Maladie pouvant passer d'une personne infectée à une autre personne non infectée.
Modélisation	En épidémiologie, méthode d'analyse mathématique et statistique de données complexes permettant d'estimer, de comprendre et d'anticiper le déroulement d'épidémies et d'évaluer l'impact potentiel des mesures de contrôle.
Pandémie	Endémie ou épidémie qui surviennent dans une zone géographique très étendue telle qu'un continent ou la planète entière. Exemples : Covid-19, infection à VIH.
Pouvoir invasif	Capacité de multiplication et de diffusion de l'agent pathogène dans l'organisme.
Pouvoir pathogène	Capacité d'un agent infectieux à engendrer une maladie.
Prévalence	Proportion de personnes présentant l'événement de santé dans une population donnée à un moment donné. Elle s'exprime en nombre de cas rapporté à une population. Habituellement présentée en taux de prévalence, par exemple pour 100 000 personnes.
Prévention primaire	Ensemble des mesures visant à diminuer l'apparition des maladies en réduisant l'exposition aux facteurs de risque lorsque cela est possible. Elle tend à diminuer l'incidence. Exemple : vaccination.
Prévention secondaire	Ensemble des mesures visant à déceler et traiter une maladie infectieuse à un stade précoce, pour influencer favorablement le pronostic du malade et réduire sa transmission. Exemple : traitement précoce et mesures d'isolement du malade.

Tableau 2. Principaux termes courants en épidémiologie	
Termes	**Définitions**
Prévention tertiaire	Ensemble des mesures (interventions auprès du patient qui présente des symptômes) visant à réduire les conséquences ultérieures de la maladie.
Prophylaxie post exposition	Mesures destinées à éviter la survenue de la maladie après exposition à son agent pathogène. Exemple : vaccination et immunoglobulines antirabiques après morsure d'animal suspecté de rage.
Prophylaxie pré exposition (PrEP)	Terme utilisé surtout pour le VIH-sida. Utilisation quotidienne, chez des personnes non infectées fortement exposées, d'antirétroviraux pour prévenir l'acquisition du VIH.
Proportion	Rapport de deux quantités appartenant au même ensemble et dans lequel le numérateur est inclus dans le dénominateur. Exemple : groupe de 50 filles et 100 garçons. Proportion de filles dans le groupe = 50/(50+100) = 33 %
Rapport	Expression la plus générale de la relation entre deux quantités qui peuvent indifféremment appartenir ou non au même ensemble.
Ratio	Rapport dans lequel le numérateur et le dénominateur appartiennent au même ensemble, mais où le numérateur n'est pas inclus dans le dénominateur. Exemple : groupe de 50 filles et 100 garçons. Ratio de masculinité (sex-ratio) garçons/filles dans le groupe = 100/50 = 2.
R_e	Nombre de reproduction effectif ; nombre de nouveaux cas générés en moyenne par une personne contagieuse à un instant donné dans une population comportant des personnes susceptibles et d'autres immunisées (évolue selon les mesures de contrôle).
Règlement sanitaire international	Instrument de droit destiné à prévenir ou à réduire la propagation internationale des maladies à risque pandémique et des vecteurs ; les pays signataires notifiant ces risques de propagation à l'OMS (figure 1) (voir les chapitres « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées » et « Réponses aux épidémies ».
Réservoir de germe	Endroit où l'agent pathogène infectieux se multiplie et se maintient. Les différents réservoirs sont l'homme, l'animal et l'environnement (eau, air, sol et surfaces) (voir le chapitre « Transmission des infections »).
Risque	Probabilité de survenue d'un événement de santé durant une période donnée. Il est généralement mesuré par l'incidence.
R_o	Nombre de reproduction de base : nombre moyen de nouveaux cas d'une maladie provoqués par une personne infectée et contagieuse dans une population non immune en fonction de la probabilité de transmission, du taux de contact et de la durée de la période contagieuse. Ro < 1 : extinction de la transmission ; Ro > 1 : risque d'épidémie. Exemples : Rougeole : Ro = 12 à 18, Zika : Ro = 2.
Sensibilité	Probabilité que le résultat d'un test diagnostique soit positif chez un individu malade. Autrement dit, c'est la proportion de patients réellement malades dans la population qui présentent un résultat positif pour le test utilisé (par rapport à l'ensemble des personnes malades). Un test ayant une sensibilité élevée détecte un nombre élevé d'individus véritablement malades, donc peu de faux négatifs.
Seuil d'alerte	Taux d'incidence faisant craindre le passage d'une infection endémique au stade épidémique. Exemple de la méningite à méningocoque : 3 cas/100 000/semaine.

Tableau 2. Principaux termes courants en épidémiologie	
Termes	**Définitions**
Seuil épidémique	Taux d'incidence nécessitant la mise œuvre des mesures de réponse à une épidémie. Exemple de la méningite à méningocoque : 10 cas/100 000 personnes/semaine pour une population de 30 000 à 100 000 habitants.
Spécificité	Probabilité que le résultat d'un test diagnostique soit négatif chez un individu non malade. Autrement dit, c'est la proportion de personnes qui n'ont pas la maladie dans une population et qui présentent un résultat négatif pour le test utilisé (par rapport à l'ensemble des personnes qui n'ont pas la maladie). Un test ayant une spécificité élevée donne peu de faux positifs.
Stratégie d'élimination	Vise à réduire à zéro cas l'incidence de la maladie, sans parvenir à faire dis-paraître la présence de l'agent pathogène. Exemple : tétanos.
Stratégie d'éradication	Vise à réduire à zéro cas l'incidence de la maladie et à faire disparaître la présence de l'agent pathogène. L'éradication ne peut être envisagée que si le réservoir du germe est strictement humain. Exemples : variole éradiquée en 1980 ; poliomyélite et dracunculose en voie d'éradication mondiale.
Stratégie de contrôle	Vise à réduire le nombre de cas et de décès de telle sorte que la maladie ne soit plus un problème de santé publique majeur. Exemple : paludisme.
Surveillance épidémiologique	Collecte continue et systématique, analyse et interprétation de données de santé essentielles pour la planification, la mise en place et l'évaluation des pratiques en santé publique, étroitement associée à la diffusion en temps opportun de ces données à ceux qui en ont besoin. L'étape finale du cycle de la surveillance est l'application de ces données au contrôle et à la prévention des maladies.
Taux	Rapport constitué d'un numérateur représenté par le nombre d'individus porteurs d'un attribut ou présentant un événement dans une population (dénominateur) susceptible de présenter cet attribut ou cet événement, en général à un moment ou durant une période donnée. C'est donc un rapport qui mesure la vitesse de survenue d'un événement dans une population.
Taux d'attaque	Proportion des personnes malades par rapport aux personnes exposées à un facteur de risque reconnu. Il s'agit d'une mesure d'incidence cumulée utilisée surtout au cours des épidémies.
Taux de létalité	Proportion de cas fatals liés à une maladie spécifique dans une population. Il s'agit d'un indicateur de gravité de la maladie. Il est calculé en divisant le nombre de décès causés par la maladie pendant une certaine période de temps par le nombre de patients affectés par la maladie durant cette même période.
Taux de mortalité	Mesure de la fréquence de décès dans une population. Il est calculé en divisant le nombre de décès pour une période donnée dans une population à risque.
Valeur prédictive négative	Probabilité qu'une personne ayant obtenu un résultat négatif lors d'un examen diagnostique ne soit pas malade.
Valeur prédictive positive	Probabilité qu'une personne ayant obtenu un résultat positif lors d'un examen diagnostique soit réellement malade.
Zoonose	Infection transmise de l'animal à l'Homme et inversement. Exemple : leptospirose.

Figure 1. Algorithme de notification d'un évènement infectieux conformément au RSI (C. Rapp 2018)



Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Notions d'épidémiologie :
http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-sante-publique/epidemiologie/site/html/1.html

Classification Internationale des Maladies OMS :
https://www.who.int/fr/news/item/11-02-2022-icd-11-2022-release

Règlement sanitaire international 2005 OMS :
https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241580496

Relevé épidémiologique hebdomadaire OMS :
https://www.who.int/fr/publications/journals/weekly-epidemiological-record

Global outbreak alert and response network (GOARN) :
https://extranet.who.int/goarn/

Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED) : https://promedmail.org

Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) : https://www.ecdc.europa.eu

Centres africains pour la surveillance et la prévention des maladies (Africa CDC) :
https://africacdc.org/news/#

Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) : https://www.cdc.gov

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) : https://www.healthdata.org

Réseau Geosentinel : https://www.istm.org/geosentinel

Transmission des infections

- La transmission d'une maladie infectieuse peut se faire selon deux modes :
  - en dehors d'un milieu de soins : infections communautaires ;
  - en milieu de soins : infections nosocomiales.
- L'agent infectieux (bactérie, virus, parasite, champignon) peut contaminer l'homme à partir de réservoirs :
  - milieu naturel : sol (ex : *Clostridium tetani*), eau (ex : *Vibrio cholerae*) ou air (ex : *Histoplasma capsulatum*) ;
  - animal (zoonose, ex : virus de la rage) ou homme (ex : *Myxovirus influenzae*) malade ou porteur sain ;
  - sang, produits dérivés du sang ou greffons contaminés (ex : VIH) ;
  - matériel médical contaminé (ex : VHB).
- La pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme se fait par différentes voies (tableau 1).
- Un agent pathogène peut utiliser plusieurs voies de transmission. Par exemple, les fièvres hémorragiques africaines peuvent se transmettre par contact étroit avec un patient, par voie aérienne (aérosol), transconjonctivale ou parentérale. Elles peuvent être communautaires ou nosocomiales. Leur très haute contagiosité justifie des mesures d'isolement, de transport et d'analyse des prélèvements stricts ainsi qu'une protection renforcée du personnel soignant.
- La compréhension du mode de transmission des infections permet de proposer des mesures de protection individuelles et collectives adaptées à la population réceptive, aux malades et au personnel soignant.
- Les maladies hautement contagieuses ou à risque d'entraîner des épidémies nécessitent un signalement aux autorités de santé locales et internationales selon les recommandations du Règlement Sanitaire International (RSI) (voir le lien en fin de chapitre) afin de mettre en route des mesures de protection collectives. La quarantaine est l'isolement de personnes ou d'animaux suspects d'être porteurs d'agents infectieux transmissibles à une population réceptrice. Sa durée est fonction des temps d'incubation et de contagiosité propres à la maladie et elle doit respecter les droits des personnes.
- L'isolement « septique » (figure 1) d'un patient infecté (malade, porteur sain ou suspect de contagiosité) vise à éviter qu'il ne transmette l'agent infectieux à des individus non infectés et non porteurs mais réceptifs (tableau 1). Il est à distinguer de l'isolement « protecteur » (figure 1) qui vise à protéger des patients immunodéprimés de tout agent potentiellement infectieux (voir le chapitre « Infections chez le neutropénique »).

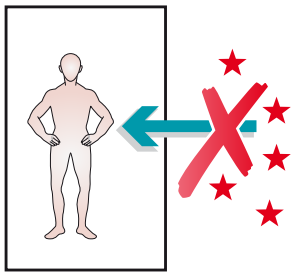
Tableau 1. Voies de transmission des maladies infectieuses et mesures de prévention

Voie de transmission	Exemples de maladies infectieuses	Mesures de prévention concernant la population et/ou le personnel soignant pour les pathogènes à contagiosité interhumaine	Mesures de prévention concernant les malades contagieux
Aérienne : aérosols gouttelettes de salive spores	Tuberculose, peste pulmonaire, méningite cérébrospinale, diphtérie, coqueluche, fièvre Q, légionellose, nocardiose, lèpre, SRAS, COVID-19, rougeole, grippe, varicelle, infection à rhinovirus, adénovirus, EBV, CMV, VRS, Hantavirus ; fièvres hémorragiques (*Arenaviridae*), pneumocystose, aspergillose, cryptococcose, cocidioïdomycose, histoplasmose, rhinosporidiose.	Population : port de masque, hygiène des mains, dépistage des sources de contamination, dépistage et traitement des porteurs, chimioprophylaxie, vaccination. *Soignants : hygiène des mains, gants, masques, blouses, lunettes de protection.*	Eviction. Port de masque jusqu'à l'arrêt de la transmission. Isolement en chambre individuelle ventilée ou à pression négative. Stérilisation, incinération des excréta et des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI). Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
Digestive	Salmonelloses, shigelloses, yersiniose, infection à *Campylobacter* sp., choléra, brucellose, botulisme, listériose, *E. coli* entéropathogènes, *H. pylori*, *C. difficile*, VHA, VHE, rotavirus, astrovirus, calicivirus, coronavirus, virus ECHO et coxsackies ; poliomyélite, amœbose, giardiose, ascaridiose, trichocéphalose, oxyurose, tæniasis, ankylostomose, distomatoses, cysticercose, trichinose, dracunculose, cryptosporidiose, microsporidioses, isosporose.	Population : hygiène individuelle et collective pour la préparation et la conservation des aliments, cuisson des aliments, eau potable, tout à l'égout, recherche et traitement des porteurs sains, recherche et éviction des sources de contaminations collectives : production, conservation, distribution, commercialisation. *Soignants : port de gants, friction hydro-alcoolique des mains* *Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.*	Eviction. Stérilisation, incinération des excréta et des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI).
Sexuelle	Syphilis, gonococcie, chlamydioses génitales, mycoplasmoses, chancre mou, donovanose, infection à VIH, HPV, herpès, gale, phtiriose.	Utilisation de préservatifs masculins et féminins, vaccination.	Utilisation de préservatifs jusqu'à la guérison.

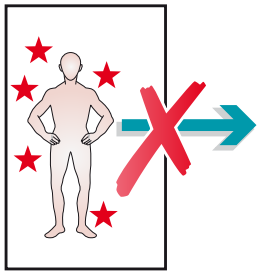
Tableau 1. Voies de transmission des maladies infectieuses et mesures de prévention

Voie de transmission	Exemples de maladies infectieuses	Mesures de prévention concernant la population et/ou le personnel soignant pour les pathogènes à contagiosité interhumaine	Mesures de prévention concernant les malades contagieux
Verticale (mère-enfant)	Syphilis, bactériémies, rubéole, infection à VHB, VIH, CMV, HSV, parvovirus B19, listériose, toxoplasmose, maladie de Chagas, paludisme.	Vaccination des femmes en âge de procréer, immunothérapie, dépistage et traitement précoce chez la femme enceinte.	
Parentérale	Syphilis, infections à VHB, VHC, VIH, HTLV, CMV, fièvres hémorragiques, maladie de Chagas, paludisme.	Dépistage chez les donneurs de sang et d'organes. *Soignants : port de gants, mesures spécifiques « fièvres hémorragiques » et « accidents d'exposition au sang (AES) ».*	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
Transcutanée, conjonctivale	Leptospirose, tularémie, anguillulose, ankylostomose, bilharzioses, maladie de Chagas, fièvres hémorragiques.	Protection individuelle mécanique ou chimique. *Soignants : mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.*	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
Inoculation	Tétanos, tularémie, rouget du porc, pasteurellose, haverillose, Sodoku, charbon, mélioïdose, maladie des griffes du chat, rage, hantaviroses, fièvres hémorragiques (*Filoviridae*), Orf, nodule des trayeurs, sporotrichose, mycétomes, lobomycose, blastomycose.	Traitement précoce des plaies, vaccination post-exposition en cas de morsure par un mammifère (rage). *Soignants : mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.*	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
Vectorielle	Peste, rickettsioses, borrélioses, bartonelloses, arboviroses, paludisme, filarioses lymphatiques, onchocercose, loase, trypanosomose africaine, maladie de Chagas, babésiose.	Protection antivectorielle individuelle : moustiquaires, répulsifs, insecticides. Lutte antivectorielle collective.	Isolement des malades des vecteurs de la maladie en zone d'endémie (moustiquaire).
Nosocomiale	Infections à entérobactéries, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. difficile*, fièvres hémorragiques, grippe, COVID-19.	Voir le chapitre « Infections associées aux soins ». Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques. Mesures spécifiques COVID-19 pour les patients : port de masque, hygiène des mains, dépistage, vaccination.	

Figure 1. Mesures d'isolement



Isolement « protecteur » :
mesures avant l'entrée dans la chambre
d'un malade immunodéprimé



Isolement « septique » :
- entérique
- contact
- respiratoire (air)

mesures avant la sortie de la chambre d'un malade contagieux,
d'un porteur sain ou d'un sujet suspect de contagiosité

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Règlement Sanitaire International OMS :
https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/securite-sanitaire/article/le-reglement-sanitaire-international-rsi

Épidémiologie des infections tropicales : le complexe pathogène précurseur de One Health

L'épidémiologie est indispensable à l'action intégrée en santé tropicale.

Il y a exactement un siècle un jeune professeur de géographie, Maximilien Sorre conceptualise le principe de complexe pathogène. Le complexe pathogène tropical a préfiguré le concept de syndémie de Merrill Singer (années1990) et celui de One Health (années 2000).

M. Sorre acquière le goût de l'écologie végétale, fréquente botanistes et zoologistes et adhère à l'idée d'une géographie humaine selon laquelle l'homme est déterminé par son environnement. Intégrant géographie botanique et géographie humaine il élabore le concept de géographie biologique dans laquelle une seule discipline interne à la géographie permet de saisir toutes les espèces vivantes. Entre 1917 et 1922 il est chargé de cours à la faculté de Bordeaux mais aussi à l'Institut colonial, lieu de croisement des savoirs où il va côtoyer des médecins-savants comme Aristide le Dantec, découvre la pathologie exotique et particulièrement la parasitologie. Dès lors il développe l'idée d'une écologie humaine, c'est-à-dire l'étude des relations de tous les vivants (humains et aussi animaux, végétaux, micro-organismes, etc.) entre eux ainsi qu'avec leur environnement pris dans son ensemble. Il commence par énoncer le concept de complexe pathogène publié pour la première fois en 1933 mais déjà présent dans des textes de 1926.

Le complexe pathogène repose sur la rencontre d'un Germe, d'un Vecteur, d'un Milieu naturel (végétal, animal, hydrique, tellurique) avec ses variations saisonnières ou météorologiques et de l'Homme (hôte ou récepteur) lui-même mobile dans le milieu. Et cette rencontre définit un espace géographique.

Dans le cas de la trypanosomose à *Trypanosoma gambiense*, l'hôte-réceptif et l'hôte-réservoir se confondent : c'est l'homme. La morbidité ne peut s'exprimer que s'il existe des gîtes adaptés aux glossines (ombre, chaleur et humidité de la galerie forestière), des aires d'attaque (clairières, champs, routes, pistes, voies fluviales), une densité et une régularité de fréquentation de ces aires par les hommes. Ces conditions sont réparties de manière très hétérogène. Il en résulte une irrégularité de répartition des foyers de trypanosomoses au sein de l'aire de distribution des glossines. Les modifications anthropiques, telles que la déforestation, le développement de l'agriculture et les migrations de populations, favorisent l'éclosion de nouveaux foyers si les migrants proviennent d'un foyer connu et actif et importent l'agent pathogène. Il existe donc une séméiologie communautaire qui doit être reconnue. Il faut tenir compte de l'environnement physique et humain, au même titre que de la séméiologie clinique. La connaissance de la clinique va permettre de concevoir des soins complets et la séméiologie communautaire de faire en sorte qu'ils soient adaptés et surtout continus. La découverte d'un cas de trypanosomose peut éventuellement conduire à la découverte d'un nouveau foyer endémique ou épidémique. La géographie du risque est ici déterminée par la distribution des glossines. A l'inverse, dans le cas de la trypanosomose est-africaine à *Trypanosoma rhodesiense*, le réservoir est constitué d'animaux sauvages dont la répartition géographique varie selon les migrations et donc sans réelle notion de foyers humains. De plus dans ce cas, la maladie chez l'homme frappe plutôt les personnes pénétrant activement dans l'écosystème naturel des glossines et a alors une évolution défavorable bien plus rapide que pour l'espèce ouest-africaine. Le complexe pathogène tropical est donc radicalement différent pour les deux trypanosomoses humaines africaines.

Depuis un siècle le concept de complexe pathogène a évolué au gré des avancées scientifiques et des réalités sociétales. Il faut ajouter parmi les critères constitutifs d'un complexe, les nouveaux déterminants que sont au niveau de l'agent pathogène : sa virulence, sa contagiosité, sa sensibilité aux antiinfectieux qui sont mieux comprises au rythme des avancées de la génétique moléculaire qui permet de lire ses mutations et en explique les conséquences. Au niveau du vecteur, il faut prendre dorénavant en compte ses variations génétiques qui modifient sa capacité vectorielle et sa sensibilité aux agents phytosanitaires. Au niveau du sujet cible les nouveaux déterminants entrant dans le complexe sont sa réceptivité influencée par son patrimoine génétique, son statut immunologique (donc aussi vaccinal), sanitaire (comorbidités, état nutritionnel) social (accès aux soins, qualité des soins) et culturel (connaissances en santé, croyances, confiance, etc.). Au niveau environnemental, l'humanité devenue majoritairement urbaine a modifié massivement son environnement jusqu'à accélérer dramatiquement le réchauffement climatique avec son lot de bouleversements saisonniers et météorologiques. Cette anthropisation du milieu engendre l'adaptation de certains vecteurs, en même temps que la création d'immenses concentrations humaines favorise la constitution de plus amples réservoirs et la diffusion des agents.

L'urbanisation modifie les comportements sociaux et culturels des nouveaux citadins (alimentaires, sexuels, addictifs, identité collective, etc.). Enfin de nombreux nouveaux outils permettent de mieux décrire et surveiller l'environnement (systèmes d'information géographique, surveillance des eaux et de l'air, explosion des data sciences, etc.).

De nouveaux complexes pathogènes, dont certains tropicaux, sont ainsi décrits soit du fait de leur émergence, soit du fait d'une meilleure connaissance de leurs constituants, d'autres changent, par exemple :

- le complexe pathogène tropical du paludisme a changé avec la description d'un paludisme urbain dans les années 1990, qui est consécutif à l'urbanisation massive sous les tropiques, à l'adaptation d'anophèles à la pollution des eaux, à la faible transmission dans ce milieu et par conséquence au faible niveau d'immunité acquise en ville qui fait le lit de flambées épidémiques, etc. ;
- la ciguatera, maladie tropicale non-infectieuse (il s'agit d'une intoxination) historiquement cause d'anadémies, est due à l'ingestion d'une toxine produite par *Gambierdiscus toxicus*, une micro algue benthique colonisant les coraux morts. Le complexe pathogène décrit seulement à partir de 1979, est constitué au départ de l'algue, sa toxine, le corail, la chaine alimentaire qui concentre la toxine depuis le petit poisson herbivore jusqu'à l'homme. Il est bien sûr limité au littoral des mers chaudes propices à la pousse du corail et aux tempêtes et séismes qui dégradent naturellement ce dernier en petites quantités. Le complexe a évolué lorsque la maladie a pris en milieu insulaire indo-pacifique, un aspect endémo-épidémique consécutif aux nombreux et vastes aménagements portuaires qui dégradent massivement le corail au profit du béton. Le corail mort n'étant pas évacué devient propice à la pousse de *G. toxicus*, complétant la composition d'un complexe pathogène pourtant assez nouvellement décrit, et provoquant l'emballement épidémiologique et une série de véritables émergences sanitaires ;
- l'hépatite virale C, antérieurement dite « non A non B », a été complètement individualisée en 1989 par la découverte de son virus. Il était déjà connu qu'elle était transmissible par le sang et les produits sanguins. Une fois le virus découvert des moyens spécifiques de diagnostic ont été développés et des enquêtes en population générale ont permis d'évaluer sa prévalence et ses faciès épidémiologiques. Alors que dans les pays du Nord la prévalence tournait autour de 1%, elle atteignait en Egypte 13% et a pu atteindre 50% dans certaines de ses zones rurales. L'origine de ce fléau réside dans les campagnes de traitement contre la bilharziose, pratiquées jusqu'aux années 1980 par l'administration intraveineuse de cures de tartrate potassique d'antimoine. La nécessité de répéter les cures en raison des réinfestations et l'emploi de matériel d'injection réutilisable mal stérilisé, pour de véritables marathons thérapeutiques (rotation de 20 à 30 seringues pour 500 injections en 50 minutes par un seul médecin) ont été définitivement rendus responsables de ce faciès d'hyperendémie. Mais la répartition des âges des porteurs du virus montre que la contamination s'est poursuivie au-delà de 1980, et les errements de la politique de gestion des dons du sang et l'insécurité transfusionnelle dans l'ensemble du pays ont été associés à la persistance d'un trop haut niveau de contamination. Cet exemple illustre la part critique qui doit revenir au système de soins et aux politiques de santé dans la description de chaque complexe pathogène.

À partir de 1994, Merrill Singer s'interroge sur le triple phénomène morbide des violences subies (dans l'enfance, en couple ou en bande), de la toxicomanie et de l'épidémie de VIH-Sida décrits jusqu'alors comme des épidémies parallèles dans les grandes villes américaines. En étudiant les interactions entre ces trois fléaux, il en démontre la très forte intrication sous-tendue par un contexte social très défavorisé. Pour nommer ce concept, il forge le néologisme de *syndemic*, traduit en français par syndémie, pour désigner le complexe (dans le texte) que forment des crises sanitaires et sociales auxquelles sont confrontés les citadins les plus pauvres. Ainsi plutôt que de chercher et étudier des conditions distinctes à ces trois phénomènes, il faut s'attacher à leurs relations, et les considérer comme une seule et même syndémie (ici complexe étroitement lié de problèmes sanitaires et sociaux) qui continue de peser lourdement sur la vie et le bien-être des plus pauvres en milieu urbain. Il justifie dès lors une prise en charge globale et intégrée.

Plus largement, une syndémie survient lorsque des facteurs de risque ou des comorbidités s'entremêlent et se potentialisent, exacerbant ainsi leurs dommages particuliers. Le concept de syndémie ne s'est qu'assez peu répandu dans l'aire francophone jusqu'à l'émergence de la Covid-19 en 2020. Dès lors que les comorbidités non-transmissibles (obésité, hypertension artérielle, diabète, trisomie 21, etc.) ont été reconnues comme facteurs de risques aggravant la Covid-19, la résolution de cette syndémie passera par la prise en charge concomitante et au niveau sociétal, des maladies non-transmissibles qui génère la gravité de la Covid-19. Il est possible que dans quelques temps les conditions de développement et de persistance des maladies infectieuses tro-

picales seront qualifiées de syndémiques enterrant définitivement le complexe pathogène tropical. En effet, il est de plus en plus évident que la dimension anthropologique des changements et ruptures épidémiologiques observés au sein d'un complexe pathogène, est dorénavant prépondérante comme l'illustre l'impact probable de la déforestation à caractère industriel dans l'émergence de l'infection humaine à virus Nipah en Malaisie en 1998.

Après un long travail militant débuté dès 1999, les sociétés savantes vétérinaires anglo-saxonnes se sont employées à promouvoir une approche holistique « des santés » (et donc des maladies) des faunes sauvage comme domestique, publique ou humaine, et ceci dans tous les contextes environnementaux. Le terme One Health est adopté en 2007 pour nommer cette approche. En 2008, ce sont les trois agences onusiennes concernées (OMS, FAO et OIE) qui définissent une approche globale en réponse aux risques représentés par les maladies infectieuses émergentes (MIE) au décours de la crise engendrée par l'épizootie aviaire à virus H5N1. Elles diffusent alors un concept collaboratif clarifiant les objectifs à atteindre et les responsabilités réciproques. Il ne s'agit plus seulement de prévenir une émergence ou une épidémie ou de lutter contre elles, mais bien d'anticiper face à l'imprévisible, et lorsqu'il survient, d'agir encore dans l'incertain face aux endémies (y compris tropicales), épidémies et pandémies. Ce concept tripartite a adopté et internationalisé la stratégie One Health, fixant initialement 3 priorités (rage, virus influenzae, résistance aux antibiotiques) et encourageant tous les gouvernements à promouvoir une démarche coopérative et soutenable entre leurs agences publiques et les structures privées déjà impliquées dans la problématique des MIE. La stratégie One Health s'applique en particulier aux zoonoses mais a plus largement vocation à promouvoir une approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires à l'interface Homme-Animal-Environnement. L'expérience de l'émergence du SARS-CoV2 en 2019 montre qu'en matière d'anticipation de l'imprévisible, du chemin reste à parcourir.

Prendre conscience de la réalité d'un complexe pathogène, ou d'une syndémie, ou du bénéfice de l'approche One Health, engendre l'obligation d'une prise en charge intégrée de la santé indispensable à sa maîtrise. Les démarches diagnostique, curative et pronostique, ne sont plus cantonnées à la médecine individuelle, elles sont constitutives d'une véritable médecine de la collectivité et encore plus d'une prise en charge globale de la communauté dépassant de très loin les frontières de la seule médecine de soins.

Le lecteur-soignant, doit lors de sa démarche diagnostique individuelle, replacer le patient au centre d'un complexe pathogène par la connaissance physiologique de l'individu (qui), de ses activités et son comportement (a fait quoi), de ses lieux de vie, de séjour et de voyage (où), des temps d'exposition au risque (quand), de ses contacts humains (avec qui). Cette étape, véritable enquête conduite sur un individu est indispensable et souvent éclairante, permettant de hiérarchiser les hypothèses et de choisir les examens complémentaires adaptés. La connaissance de l'environnement ainsi défini conditionne aussi toute demande préventive.

Le lecteur-responsable de santé publique ou politique, doit de même lors de sa démarche de diagnostic de la santé de la collectivité, mesurer le risque inhérent à un complexe pathogène présent dans la communauté, grâce à l'appropriation des déterminants de la santé (indicateurs) ; aux progrès de l'épidémiologie ; à la puissance (et aux effets secondaires) des services de soins ; à la prise en compte de la vulnérabilité (technique, économique, culturelle, anthropologique) des facteurs de risque.

Enfin, connaître les complexes pathogènes conduit à les surveiller pour anticiper les risques sanitaires consécutifs à la rapidité des transformations anthropiques (aménagements hydro-agricoles et marins, déforestation, urbanisation) ; à l'ampleur des mouvements migratoires (certaines maladies migrant avec leur hôte) ; à l'apparition de nouvelles niches écologiques (émergence) ; aux changements climatiques (montée en latitude des maladies tropicales) et aux modifications des comportements (marginalisation, violence urbaine, addictions, perte de repères…). L'épidémiologie en pays tropical doit par conséquent continuer à être développée avec la diffusion d'outils de surveillance épidémiologique, comme par exemple avec une plus grande diffusion du District Health Information Software (DHIS) complètement déployé ou en phase pilote, en 2021 dans la quasi-totalité des pays africains et du sous-continent indien. La création d'une surveillance épidémiologique est une compétence locale d'un pays (ou état, région fédérée, etc.) pour laquelle des méthodes de collecte et de transmission systématiques, permanentes, rapides et généralisées des données de morbidité (éventuellement plus) sont organisées. Des outils opérationnels et accessibles doivent permettre de collecter des données régulièrement et fréquemment validées et analysées (aux échelons intermédiaires et nationaux) pour produire une information synthétique utile à l'alerte sanitaire, à l'action en retour, à la supervision et l'évaluation des programmes de santé, à la motivation des chargés de collecte. Le principe même de la surveillance sous-entend une subordination de ses différents échelons à une unité politique. En ce sens, il n'existe pas de système supranational de surveillance épidémiologique, et si certains organismes internationaux colligent, analysent et fournissent des données de surveillance épidémiologique, ils n'en sont ni les auteurs ni les donneurs d'ordre.

En la matière, seule la coopération permet de dépasser le cadre national. Dès lors, la meilleure des surveillances épidémiologiques ne suffira jamais pour anticiper l'évolution ou l'émergence de tous les risques sanitaires, à commencer par ceux qui apparaissent ou se développent au-delà d'une frontière, au-delà une aire de compétence, ou bien sûr en dehors du champ des connaissances (on ne peut pas surveiller ce qu'on ne connaît pas). C'est ici que prend place la veille sanitaire qui doit être développée dans les pays du monde tropical au même titre que la surveillance épidémiologique et de façon complémentaire. La veille sanitaire, s'affranchit des frontières comme des standards d'une bonne épidémiologie, elle ne prétend ni à l'exhaustivité ni à la représentativité ni à l'exactitude mais elle prétend informer. La veille sanitaire repose sur la collecte, l'analyse et la diffusion à ceux qui en ont besoin, d'informations sanitaires polymorphes provenant ou non de populations extérieures à celle de l'organisme de veille, dans le but d'identifier des signaux sanitaires faibles, émergents, expliqués ou non, potentiellement porteurs de risque pour la population au bénéfice de laquelle œuvre le veilleur. L'explosion des data sciences après celle des nouvelles technologies de l'information et de la communication, la mise en commun au niveau supranational (cf. supra) de nombreuses données de surveillance épidémiologique, la mise en ligne de très nombreux journaux et supports de presse grand public mais aussi de la presse spécialisée scientifique, etc. fournissent la matière de base à la veille sanitaire. Mais cette volumineuse matière en croissance exponentielle, doit être explorée (data mining) et traitée pour en tirer l'information sanitaire pertinente pour l'alerte et l'aide à la décision. Dans cette phase d'analyse des données extraites, la mise en perspective avec chaque complexe pathogène local est essentielle à l'évaluation de leur pertinence sanitaire et politique.

Nous finissons ici par la conclusion avant-gardiste de M. Sorre en 1933 : « l'aire d'extension d'une maladie endémique ou épidémique, c'est l'aire d'extension d'un complexe pathogène. Expliquer cette aire d'extension, ces mouvements de contractions ou de dilatation, c'est, d'abord, résoudre un problème d'écologie, démarche fondamentale en géographie biologique. »

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Complexes pathogènes et géographie médicale. M. Sorre, 1933. doi :

https://doi.org/10.3406/geo.1933.10619

Le complexe pathogène tropical : Regard nouveau sur un concept ancien. M. Le Bras, D. Malvy, 2004 :

http://www.dpi.inpe.br/Miguel/Michelle/Referencias/LeBras&Malvy_LeComplexePathogeneTropical_2004.pdf

De la détection épidémique à l'anticipation. G.Texier, Y. Buisson, 2010 :

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762010004621?via%3Dihub

Quand un concept écologique fait date. L'invention du "complexe pathogène" en géographie. D. Simon, 2016 :

https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01342545v1/document

District Health Information Software 2 (DHIS2) :

https://dhis2.org/fr/

Géoconfluences. Glossaire des entrées correspondant à Géographie de la santé : espaces et sociétés :

http://geoconfluences.ens-lyon.fr/geoconfluences/glossaire?sort_order=&b_start:int=20&subject=G%C3%A9ographie%20de%20la%20sant%C3%A9%20%3A%20espaces%20et%20soci%C3%A9t%C3%A9s

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Utilisation de la théorie syndémique et de l'optique sociétale pour éclairer le rétablissement résilient de la COVID-19 :

https://www.nap.edu/catalog/26259/using-syndemic-theory-and-the-societal-lens-to-inform-resilient-recovery-from-Covid-19

OIE, Organisation mondiale de la santé animale. Une seule santé :

https://www.oie.int/fr/ce-que-nous-faisons/initiatives-mondiales/une-seule-sante/https://www.oie.int/fr/ce-que-nous-faisons/initiatives-mondiales/une-seule-sante/

FAO, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture :

https://www.fao.org/one-health/fr/

Une seule santé (One Health)

1. Un concept récent

Le concept One Health (Une seule santé) a été développé à partir des années 2000, «synthétisant en quelques mots, une notion connue depuis longtemps, à savoir que « la santé humaine et la santé animale sont interdépendantes et liées à la santé des écosystèmes dans lesquels elles coexistent» (OIE, organisation mondiale de la santé animale). L'approche One Health s'applique à l'étude, à la surveillance et au contrôle de maladies. Elle requiert un décloisonnement entre secteurs (figure 1) – médecine humaine, médecine vétérinaire, santé publique, santé animale, santé des écosystèmes – et une interdisciplinarité qui associe microbiologie, épidémiologie, écologie, sciences humaines & sociales, etc. Cette approche pâtit d'un manque de financement adapté, financement qui ne doit pas seulement être mis en œuvre pendant une crise sanitaire.

Figure 1. Schématisation de l'approche One Health

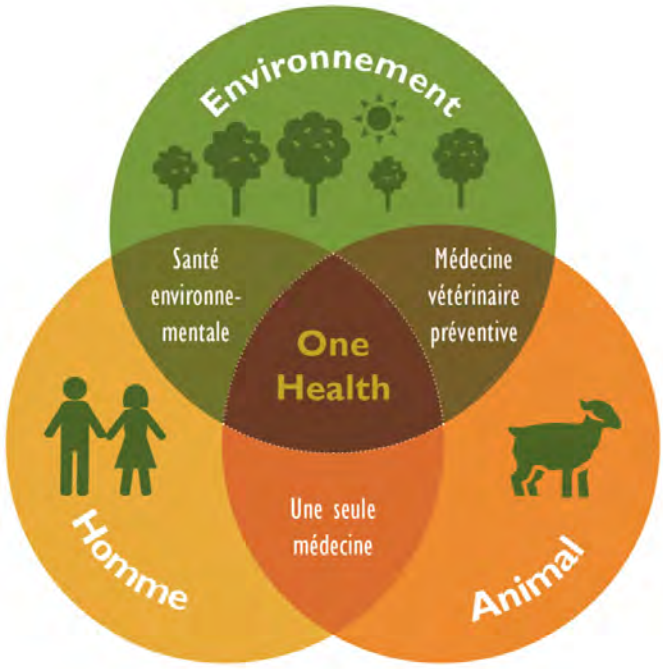


Schéma issu du dossier : Caron Patrick, Broin Mélanie, Delaporte Eric, Duru Michel, Izopet Jacques, Paul Mathilde, Roger François, Simard Frédéric. 2019. Santé globale. Homme, animal, plantes, environnement : pour des approches intégrées de la santé. Montpellier : Agropolis, 52 p. (Les dossiers d'Agropolis International, 25)
https://www.agropolis.fr/publications/sante-globale-en-occitanie-dossier-thematique-agropolis-international.php

Cette approche, systémique, intégrée, vise à promouvoir une approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires et est particulièrement importante pour prévenir et lutter contre les endémies (les maladies tropicales négligées notamment), les épidémies et pandémies.

L'approche One Health s'applique aux zoonoses (maladies transmissibles entre les animaux et les hommes), également à l'antibiorésistance mais plus largement à toutes les questions de santé aux interfaces Homme-Animal-Environnement comme la sécurité sanitaire des aliments, la sécurité alimentaire, les maladies à transmission vectorielle, les contaminations environnementales (l'utilisation de pesticides en agriculture a des conséquences sur l'écosystème, la santé publique et la santé animale) et d'autres menaces sanitaires communes aux humains, aux animaux et à l'environnement. Par exemple, une maladie strictement animale comme la peste des petits ruminants (*Morbillivirus* proche du virus de la rougeole) peut avoir des conséquences sociales et économiques sur les conditions de vie d'une communauté humaine et avoir un impact indirect sur la santé humaine[1]. Enfin,

les domaines des maladies chroniques, de la santé mentale, de la santé au travail et des maladies non transmissibles peuvent bénéficier d'une approche One Health impliquant une collaboration entre les disciplines et les secteurs. Par exemple, la notion de «one welfare» se développe : elle considère les nombreux liens entre le bien-être animal et le bien-être humain et reconnaît qu'ils dépendent d'un environnement sain. D'autres concepts connexes - *Ecohealth, Planetary Health* - ont également été développés par diverses communautés scientifiques[2]. Ces concepts ont beaucoup de points communs mais diffèrent en termes de disciplines mises en œuvre, d'objectif principal et de valeurs (ex. anthropocentrisme vs. environnement). Elles ont en commun de considérer que la santé et le bien-être de tous les êtres vivants sur cette planète sont interconnectés.

2. Exemples d'applications

La recherche scientifique a été pionnière dans le développement du concept et de son application en particulier pour l'étude de maladies zoonotiques mais également plus récemment avec la question de la résistance aux antibiotiques.

2.1. Les zoonoses

Les zoonoses sont des maladies ou infections qui se transmettent des animaux vertébrés à l'homme, et vice versa. Les pathogènes peuvent être des bactéries, des virus ou des parasites. La transmission de ces maladies se fait soit directement, lors d'un contact entre un animal et un être humain, soit indirectement par voie alimentaire ou par l'intermédiaire d'un vecteur arthropode. Il est actuellement considéré (Organisation mondiale de la santé, OMS) que 60% des maladies infectieuses humaines sont zoonotiques et que 75 % des maladies émergentes sont d'origine animale (tableau 1).

Plusieurs zoonoses cependant ne sont pas abordées suffisamment au travers d'une approche One Health. Ainsi par exemple le risque d'émergence en France de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo est surtout étudié pour le moment d'un point de vue entomologique (https://www.cirad.fr/espace-presse/communiques-de-presse/2020/tique-pattes-rayees). Il conviendrait de compléter cette approche entomologique par l'intégration systématique des surveillances de l'environnement (écologue), des animaux amplificateurs potentiels et des personnes à risque du secteur de l'élevage : exploitants agricoles, employés d'abattoirs, vétérinaires ruraux.

Tableau 1. Exemples de zoonoses abordées avec l'approche One Health

Maladie	Répartition et Impact en santé publique	Exemples d'approches "One Health" mises en œuvre	Références des exemples d'approches One Health
Bilharziose	Zones tropicales et subtropicales (dont la région méditerranéenne). Impact majeur	Étude de l'émergence en Corse	Changements globaux et infections parasitaires à mollusques vecteurs https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2015/12/medsci20153111p962/medsci20153111p962.html
Brucellose	Mondiale. Impact mal évalué dans les pays à faibles revenus	Contrôle de la brucellose humaine par vaccinations des animaux	One health approach to tackle brucellosis: a systematic review. https://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41182-020-00272-1

Tableau 1. Exemples de zoonoses abordées avec l'approche One Health

Maladie	Répartition et Impact en santé publique	Exemples d'approches "One Health" mises en œuvre	Références des exemples d'approches One Health
Cysticercose à Taenia solium	Affecte principalement la santé et les moyens de subsistance des populations qui vivent de l'agriculture en Afrique, Asie et Amérique latine.	Traitements combinés (Humains/porcs), surveillance intégrée	Impact of a 3-year mass drug administration pilot project for taeniasis control in Madagascar. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008653
Encéphalite Japonaise	Est et Sud-est asiatiques (zones rurales)	Modélisation. Surveillance intégrée	Japanese Encephalitis: On the One Health Agenda. https://link.springer.com/chapter/10.1007/82_2012_243
Fièvre charbonneuse **(Anthrax en anglais)**	Mondiale. Maladie négligée avec un impact majeur au Sud	Surveillance, réaction rapide (soins)	One Health approach for elimination of human anthrax in a tribal district of Odisha: Study protocol https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251041
Fièvre à virus du Nil Occidental **(West Nile en anglais)**	Zones Tropicales, USA, Europe. 1ère cause d'encéphalite aiguë arbovirale aux USA	Surveillance intégrée. Modélisation spatiale	One Health approach for West Nile virus surveillance in the European Union: relevance of equine data for blood safety. https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.16.1800349
Fièvre de la Vallée du Rift	Afrique subsaharienne, Madagascar, Péninsule arabique. Populations au contact des animaux sont davantage exposées	Surveillance et vaccinations des animaux. Modélisation	Integrated Analysis of Environment, Cattle and Human Serological Data: Risks and Mechanisms of Transmission of Rift Valley Fever in Madagascar. https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004827
Grippe	Mondiale. Risque pandémique	Surveillance Intégrée	Au Cambodge, un projet de surveillance des virus influenza chez les animaux et l'Homme a associé chercheurs (épidémiologistes, virologues), vétérinaires et médecins. http://www.theses.fr/2015CNAM0992
Échinococcose hydatique **(Hydatidose)**	Mondiale. Impact élevé dans certaines régions du monde	Impact économique. Surveillance et contrôle intégrés (vermifugation chiens, contrôles abattoir)	A One-Health evaluation of the burden of cystic echinococcosis and its prevention costs: Case study from a hypo-endemic area in Italy. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352771421001105

Tableau 1. Exemples de zoonoses abordées avec l'approche One Health

Maladie	Répartition et Impact en santé publique	Exemples d'approches "One Health" mises en œuvre	Références des exemples d'approches One Health
Leishmanioses	Endémique dans zones tropicales et subtropicales. Maladie négligée émergente en Europe et Afrique de l'Ouest	Action combinée sur les vecteurs et sur les réservoirs (humain, animaux domestiques ou sauvages)	One Health: The global challenge of epidemic and endemic leishmaniasis. https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-4-197
Leptospirose	Mondiale. Plus d'un million de cas sévères par an, avec un taux de mortalité supérieur à 10 %	Étude des cycles épidémiologiques	Epidemiology of Leptospirosis in Africa: A Systematic Review of a Neglected Zoonosis and a Paradigm for 'One Health' in Africa. https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003899
Maladie à virus Ebola	Foyers et épidémies en Afrique subsaharienne. Impact social et économique importants	Recherche des réservoirs, modélisation et surveillance	Projet EboHEALTH (IRD & Cirad) https://www.cirad.fr/les-actualites-du-cirad/actualites/2021/ebola-carte-foyers-epidemiques
Rage	Environ 60 000 décès par (OMS) pour la plupart dans les zones rurales d'Afrique et Asie	Surveillance et contrôle. Programmes d'éradication (visée en 2030, OIE, OMS, FAO)	One-health approach: A best possible way to control rabies. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352771420302627?via%3Dihub
Trypanosomiase Humaine Africaine	Afrique subsaharienne. 65 millions de personnes sont exposées au risque de contracter la maladie (OMS)	Programmes intégrés d'élimination (visée en 2030, OMS)	Experiences of the one-health approach by the Uganda Trypanosomiasis Control Council and its secretariat in the control of zoonotic sleeping sickness in Uganda. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405673120300544?via%3Dihub
Tuberculose bovine	Mondiale. Impact mal évalué dans les pays du Sud	Surveillance et contrôle. Antibiorésistance.	Bovine tuberculosis: A double-edged issue at the human/livestock/wildlife interface in Africa. In: https://www.fao.org/publications/card/fr/c/207c9afc-d0bc-4a64-863b-583be3990a28/

2.2. COVID-19

Une approche One Health mise en œuvre sur le terrain et dès la notification des premiers cas de la COVID-19 à Wuhan aurait pu aider à identifier le(s) réservoir(s) du SARS-CoV-2, l'hôte intermédiaire potentiel et les chaînes de transmission entre animaux et populations humaines[3].

De plus, une approche intégrée, dès le début de la pandémie, aurait pu d'emblée faire bénéficier l'ensemble des acteurs de connaissances pluridisciplinaires sur les coronavirus, en particulier celles issues des professionnels de santé animale qui (i) connaissaient de longue date les maladies animales à coronavirus et leur potentiel

de passage inter-espèces ; (ii) avaient déjà développé de solides plateformes diagnostiques et une expertise en vaccinologie[4] contre les coronaviroses du chien (virus entéritique CCoV), du porc (virus entéritiques TGEV, PEDV, ou respiratoire PRCV), des bovins (virus respiratoire BCoV), du chat (péritonite infectieuse féline FIP) et des volailles (bronchite infectieuse IBV).

Les faits ont montré que les connaissances et plateformes techniques de l'expertise en santé animale ont été largement négligées par la santé publique durant la première année de la pandémie COVID-19, vraisemblablement par défaut de partage structurel et culturel de gouvernance entre les mondes de la santé publique et de la santé animale. En France, le conseil scientifique COVID-19, créé en mars 2020 pour conseiller les décideurs politiques, a finalement associé un vétérinaire mais près d'un an après sa création.

Le plaidoyer pour une approche One Health dans la pandémie COVID-19 permet d'aboutir progressivement en 2021 au développement et à l'amélioration des outils de surveillance de détection précoce et de contrôle de la diffusion pandémique COVID-19. Voici deux exemples emblématiques de la progression de l'approche One Health dans ce contexte de crise sanitaire :

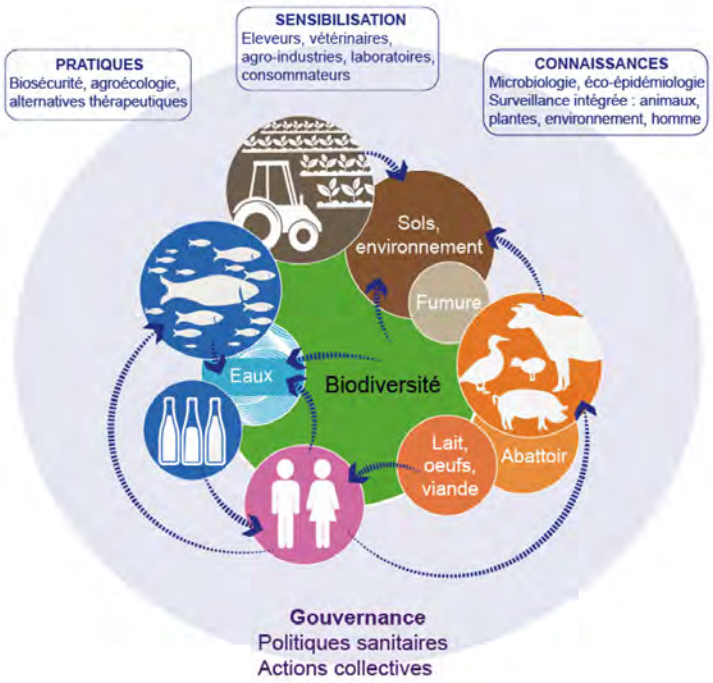
- En France, l'intégration progressive de la surveillance de la circulation virale par la mesure quantitative de la charge virale SARS-Cov-2 par RT-PCR développée par le projet OBEPINE (écologues et microbiologistes) sur les eaux usées de 200 stations d'épuration française. Cette approche environnementale corrélée au système d'information de dépistage et de prévention (SI-DEP) du secteur santé humaine (Santé Publique France, Ministère de la Santé et Caisse d'Assurance Maladie) permet d'anticiper d'environ 2 semaines les évolutions locales du taux d'incidence de COVID-19. Conformément aux recommandations de la Commission Européenne, le projet OBEPINE, système pionnier devrait à terme, être relayé par la mise en place d'un nouveau dispositif de surveillance microbiologique dans les eaux usées (SUM'EAU) piloté par la Direction générale de la santé et la Direction de l'eau et de la biodiversité dans le but d'agréger les réseaux existants et d'y adjoindre la surveillance de la circulation d'autres agents pathogènes (grippe, virus respiratoires et digestifs saisonniers, bactéries multirésistantes…) ;
- Plus largement dans le monde, la validation scientifique des performances de détection olfactive canine rapide de la COVID-19 sur sueur humaine, salive, urines et masques respiratoires usagés (sensibilité moyenne oscillant selon les études entre 90 à 100 % par rapport à la RT-PCR) a été permise par la collaboration d'équipes de recherche pluridisciplinaires utilisant une approche One Health ; comme par exemple en France celle du programme international NOSAÏS coordonnée par l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA) ou celle du consortium de recherche CYNOCOV en région Nouvelle Aquitaine (promotion CHU de Bordeaux). Cette approche affiche des collaborations entre chercheurs, médecins, vétérinaires, microbiologistes, biochimistes, épidémiologistes et binômes cynotechniques (chiens et maîtres-chiens des sapeurs-pompiers, de la gendarmerie, de l'armée de terre, des milieux associatifs et privés). L'OMS soutient cette approche One Health et a coordonné en mars 2021 une consultation internationale d'experts issus de la santé humaine et animale (cf. lien fin de chapitre). Les gouvernements d'une cinquantaine de pays (entre autres Allemagne, Chili, Dubaï, Émirats-Arabes-Unis, Grande-Bretagne, Finlande, Liban, USA,…) ont ainsi adopté en 2021 des stratégies de dépistage COVID-19 par détection olfactive canine rapide. Cette stratégie cible à ce jour, le dépistage de cas aux points d'arrivée d'aéroports, à l'entrée de regroupement de masse lors d'événements sportifs ou socio-culturel ; la recherche de clusters de COVID-19 dans des écoles, des maisons de retraites ou d'autres collectivités.

Au-delà de la gestion de crise de la pandémie COVID-19, c'est la structuration d'une approche One Health consolidée, réactive et intégrée au plus haut niveau de la gouvernance mondiale et des États, qu'il est nécessaire de proposer.

2.3. L'antibiorésistance

Le monde fait face à une accélération de l'émergence des résistances antimicrobiennes. La résistance aux antimicrobiens est un enjeu majeur de l'interface Santé-Agriculture-Environnement (figure 2). L'usage massif des antibiotiques en agriculture s'accentue avec l'essor des élevages intensifs et de la demande en produits animaux dans de nombreuses régions (pays émergents en particulier). L'accumulation des résidus antibiotiques dans l'environnement (sols et eaux) et la propagation à large échelle de bactéries (multi)résistantes aux antibiotiques menacent à la fois la santé humaine et la santé des animaux terrestres et aquatiques, qu'ils soient domestiques ou sauvages. L'utilisation non raisonnée d'antibiotiques en santé humaine accélère également le phénomène de résistance. De plus, la mondialisation des échanges alimentaires, du tourisme classique ou médical permet de plus aux bactéries résistantes existantes ou en devenir de coloniser facilement toute la planète.

Figure 2. Principales voies de diffusion de l'antibiorésistance : recherches, actions et politiques à mettre en œuvre (figure extraite du policy brief «Antibiotiques en agriculture : réduire leur usage tout en limitant les risques sanitaires et socioéconomiques au Sud» https://doi.org/10.18167/agritrop/00041)



La découverte de nouveaux antibiotiques n'est pas suffisante. Il est donc vital de garantir un accès approprié à des antimicrobiens existants et efficaces pour traiter les maladies animales, pour en particulier garantir la sécurité alimentaire et protéger la santé humaine.

L'utilisation de l'approche One Health est essentielle dans ce contexte : ainsi les hommes et les animaux partagent les mêmes bactéries, qu'il convient de combattre aux échelles nationale, régionale et mondiale. Limiter l'apparition de phénomènes d'antibiorésistance nécessite donc une harmonisation globale et intersectorielle des stratégies et mesures visant à mieux coordonner les politiques de santé humaine, de santé animale et d'environnement.

Une surveillance One Health des résistances aux antibiotiques commence à être étudiée, évaluée dans certains pays, par exemple au Vietnam où le gouvernement reconnaît que la résistance aux antibiotiques représente un risque multidimensionnel qui menace la santé publique, le commerce, l'économie et, plus généralement, le développement durable du pays. Soutenues par les organisations et la coopération internationales, les autorités vietnamiennes ont élaboré une stratégie interministérielle pour lutter contre ce phénomène, via en particulier un réseau intégré qui prévoit la mise en place de systèmes de surveillance dans le secteur humain, au niveau hospitalier et communautaire (résistance et consommation), chez les animaux d'élevage y compris l'aquaculture et en production végétale.

3. Mise en œuvre

Rappelons que les zoonoses sont responsables de 60 % des maladies infectieuses humaines et que 75 % des maladies émergentes sont d'origine animale ; avec selon les estimations de l'International Livestock Research Institute[5] (ILRI) en 2012, un fardeau de 2,2 millions de décès et 2,4 milliards de malades. Les zoonoses se concentrent dans les pays à revenus faibles ou moyens. Mais les menaces de pandémie pèsent sur toute la planète. Pour lutter contre ces maladies, les organisations internationales promeuvent l'approche One Health que ce soit dans le domaine de la recherche ou dans ses dimensions opérationnelles par l'application de mesures intégrées de surveillance et de contrôle des maladies.

Cela nécessite la coopération des partenaires de la santé humaine, animale et environnementale. Les professionnels de la santé humaine (médecins, infirmières et autres paramédicaux, praticiens de santé publique, épi-

démiologistes), de la santé animale (vétérinaires, épidémiologistes, para-professionnels, travailleurs agricoles), de l'environnement (écologues, agronomes) et d'autres domaines comme les sciences sociales (géographes, sociologues, anthropologues, économistes) doivent communiquer, collaborer et coordonner leurs activités. Les autres acteurs concernés par l'approche One Health sont par exemple les décideurs politiques, les agriculteurs - ainsi que les propriétaires d'animaux de compagnie.

Aucune personne, structure ou secteur ne peut à lui seul résoudre les problèmes liés aux interfaces Animal-Homme-Environnement. Cependant, la mise en œuvre se heurte à de multiples difficultés techniques et institutionnelles. Même si la communauté scientifique facilite cette mise en œuvre, il est nécessaire de mieux former les divers acteurs, d'institutionnaliser et de pérenniser cette approche intégrée de la santé.

3.1. Des formations adaptées nécessaires

Dans le cadre universitaire, des formations initiales et continues One Health sont nécessaires pour rapprocher les différentes disciplines et créer des liens entre facultés de médecine, de biologie et de sciences sociales, écoles vétérinaires et écoles d'agronomie (tableau 2).

Les opérateurs de santé publique, de santé animale et du domaine de l'environnement doivent pouvoir suivre des formations professionnelles. Par exemple, le réseau international Sonar-Global produit des supports de formation (cf. lien en fin de chapitre) dans le domaine des sciences sociales appliquées aux menaces infectieuses. Sur le terrain, les agents communautaires de santé humaine, de santé animale et les agents de l'environnement pourront être formés aux approches One Health et développer un profil « d'agent une seule santé » (One Health Worker). Les agents de la haute fonction publique devront être formés à la prévention des risques sanitaires et aux approches One Health. En France, un cycle des Hautes Études en Santé Globale pourrait être rattaché au futur Institut National du Service Public (INSP) qui va remplacer l'ENA et intégrer plusieurs grandes écoles.

Tableau 2. Formations disponibles et accessibles aux étudiants internationaux (liste non exhaustive)
NB : de nombreux masters en santé intègrent désormais des modules One Health

Intitulé	Type de formation	Université(s)	Lien
Infections émergentes : Une approche "One Health"	Diplôme Universitaire International (DUI)	Montpellier	https://du-diu-facmedecine.umontpellier.fr/diplome-international-infections-emergentes-approche-one-health-201
Infectious Diseases and One Health	Master	Tours	https://www.univ-tours.fr/formations/master-sciences-technologies-sante-mention-sciences-du-vivant-parcours-infectious-diseases-and-one-health-erasmus-plus
InterRisk	Master	Montpellier & Kasetsart (Thaïlande)	http://www.onehealthsea.org/interrisk/
Intelligence artificielle & One Health	Master	Grenoble	https://www.masterai4onehealth.eu/
GIRIS : Gestion intégrée des risques sanitaires dans les pays du sud	Master	Liège (Belgique)	https://www.ares-ac.be/fr/cooperation-au-developpement/bourses/ressortissants-sud/masters/137-master-de-specialisation-en-gestion-integree-des-risques-sanitaires-dans-les-pays-du-sud#02-contenu-de-la-formation

Tableau 2. Formations disponibles et accessibles aux étudiants internationaux (liste non exhaustive) NB : de nombreux masters en santé intègrent désormais des modules One Health			
Intitulé	**Type de formation**	**Université(s)**	**Lien**
Man-Imal: from Animal To Man	Master	Nantes	https://www.oniris-nantes.fr/etudier-a-oniris/les-masters/man-imal/
One Health: Connecting Humans, Animals and the Environment	MOOC	Bâle (Suisse) et le Swiss Tropical and Public Health Institute	https://www.swisstph.ch/en/courses/one-health-mooc/
Global Health at the Human-Animal-Ecosystem Interface	MOOC	Université de Genève, centre Virchow-Villermé, Université de Montréal et l'Institut Pasteur & le réseau international des Instituts Pasteur	https://www.pasteur.fr/fr/enseignement/programmes-cours/e-learning-mooc/mooc-global-health-human-animal-ecosystem-interface

3.2. Une alliance mondiale en appui

L'OMS, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) se coordonnent pour lutter contre les zoonoses, les risques liés à la sécurité des aliments et la résistance aux antimicrobiens. Ces trois institutions et le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) se sont associés récemment pour former une alliance plus étendue dont le but est de mieux intégrer l'environnement aux approches One Health.

Ces partenariats pourraient intégrer également des volets relatifs à la conservation de la nature et à la lutte contre le trafic d'espèces animales et végétales protégées, en s'alliant par exemple avec l'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN) et avec la Convention intergouvernementale sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES). L'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO) pourrait par ailleurs contribuer à l'éducation et aux formations dans le domaine du One Health.

3.3. Perspectives

L'approche One Health souffre encore d'un manque important d'appropriation par la puissance publique ainsi que d'une faible valorisation et promotion par des mises en œuvre concrètes - même si la pandémie actuelle de COVID-19 a grandement dynamisé la compréhension globale et l'intérêt des approches intégrées en santé.

Les principaux obstacles au développement du One Health sont multiples : une intégration insuffisante de l'agriculture et de l'environnement ; le manque de prise en compte de la biodiversité et la santé environnementale ; un faible décloisonnement entre les disciplines scientifiques, entre les secteurs d'intervention et entre les acteurs publics, privés et associatifs.

Sur le plan institutionnel, une coordination des actions demande l'implication d'un grand nombre de protagonistes et concerne de multiples niveaux d'intervention. La coordination multi-niveaux et multi-acteurs commence cependant à être développée dans certains pays comme le Vietnam qui a mis en place un «One Health Partnership» qui associe les ministères de la santé, de l'agriculture et de l'environnement à des institutions de recherche nationales et internationales, des agences internationales et des organisations non gouvernementales (ONG).

L'amélioration de cette intégration intersectorielle et interdisciplinaire en santé passera entre autres par la co-construction avec les utilisateurs, l'expérimentation et l'évaluation, l'instauration d'une relation dynamique entre recherche scientifique et opérationnalité, l'institutionnalisation, la formation et la sensibilisation.

L'évaluation des approches One Health - coût-efficacité, adaptation à une problématique donnée etc. - se développe et a en particulier fait l'objet d'un projet européen, NEOH[6], dont l'objectif global était de permettre des évaluations appropriées des activités One Health ; et donc la comparaison des différentes initiatives pour aider à la prise de décision et à l'allocation des ressources.

4. Conclusion

Le concept One Health stimule le décloisonnement entre la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes pour une gouvernance plus efficace et durable de la complexité inhérente aux émergences de nouvelles maladies et à leur diffusion qui peut être mondiale. Ainsi, afin de mieux prévenir de futures pandémies, de contrôler les maladies endémiques et négligées, les initiatives One Health sont pertinentes et nécessaires mais encore insuffisamment déployées. Elles nécessitent une co-construction avec tous les acteurs des divers secteurs et disciplines, une institutionnalisation durable et des financements pérennes dépassant le temps des crises sanitaires.

[1] La peste des petits ruminants (PPR) est une infection virale hautement contagieuse qui touche près d'un milliard de moutons et de chèvres en Afrique, au Moyen-Orient et en Asie. La maladie a récemment été détectée en Bulgarie à la frontière turque. Elle entraîne des pertes économiques importantes du fait des taux de morbidité et de mortalité élevés et a un impact social considérable, en particulier en Afrique subsaharienne. Le rôle des ruminants sauvages dans la diffusion de la maladie est encore mal connu. Bien que ce ne soit pas une zoonose, une approche intégrée est donc nécessaire. Peste des Petits Ruminants (PPR): Generating Evidence to Support Eradication Efforts. https://doi.org/10.3389/fvets.2020.636509

[2] A Comparison of Three Holistic Approaches to Health: One Health, EcoHealth, and Planetary Health https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00163

[3] Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm4454

[4] https://academie-veterinaire-defrance.org/les-dossiers-de-lavf/coronavirus-et-covid-19/vaccination-contre-les-coronavirus

[5] ILRI, ZSL Living Conservation, Hanoi School of Public Health, 2012. Mapping of poverty and likely zoonoses hotspots. Zoonoses Proj. 4 Rep. Dep. Int. Dev. UK 1–119. https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/21161

[6] http://neoh.onehealthglobal.net/

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Santé globale - Homme, animal, plantes, environnement : pour des approches intégrées de la santé. Agropolis Internationa :

https://www.agropolis.fr/publications/sante-globale-en-occitanie-dossier-thematique-agropolis-international.php

Projet européen Sonar-Global, Mobilizing Social Sciences against Infectious Threats, 2019-2022 :

https://www.sonar-global.eu/

Lutte contre les zoonoses en Afrique et en Asie. L'apport de la recherche à « Une seule santé » | Perspective

One Health Centre in Africa

One Health | Southeast Asia One Health University Network | Thailand

WHO R&D Blueprint. Consultation on the use of trained dogs for screening COVID-19 cases. Genève, Suisse, 8 March 202 : https://www.who.int/publications/m/item/consultation-on-the-use-of-trained-dogs-for-screening-covid-19-cases

Les approches One Health pour faire face aux émergences : un nécessaire dialogue État-sciences-sociétés. Revue NSS (accès libre) sous presse. https://www.nss-journal.org/fr/

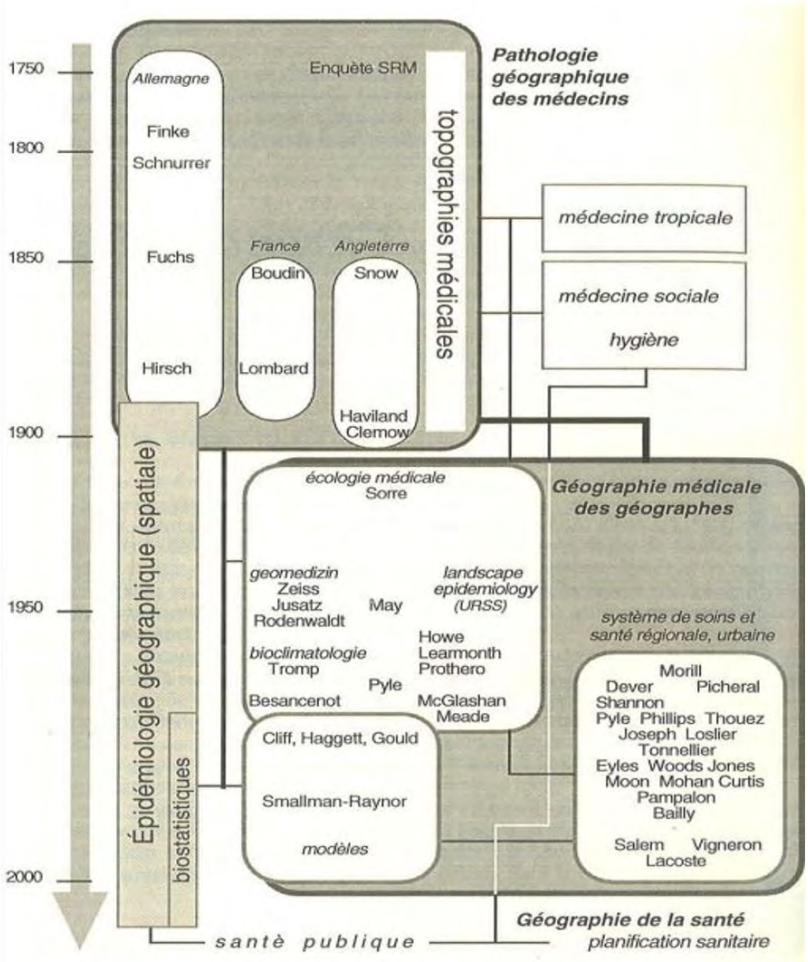
Principles for Evaluation of One Health Surveillance: The EVA Book
https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-82727-4#toc
ou
https://www.cirad.fr/les-actualites-du-cirad/actualites/2022/principes-pour-l-evaluation-de-la-surveillance-one-health

Pathologie géographique (dont COM)

1. Introduction

Ce chapitre propose au lecteur une topographie géographique des pathologies tropicales **à la date de parution de cette version de l'ouvrage (juin 2022)**. Cette contribution est issue d'une **collaboration de médecins combinant des expériences en infectiologie, médecine tropicale, hygiène, médecine des voyages, santé publique et épidémiologie**. Cet apport s'inscrit dans la lignée pratique des topographies médicales produites par les médecins en pathologie géographique. Nous rappelons cependant ici que la géographie de la santé est un domaine scientifique dépassant la médecine et trouvant sa source dans le «Traité des eaux, des airs et des lieux», attribué à Hippocrate (Grèce antique). La géographie de la santé s'est développée de manière fragmentaire au XXe siècle, selon les pays et les disciplines, en 3 branches pas toujours convergentes : (i) la géographie médicale des géographes, (ii) l'épidémiologie géographique (spatiale) des spécialistes de santé publique, (iii) la pathologie géographique des médecins et hygiénistes. En 1930, les travaux du géographe Maximilien Sorre développaient le concept de complexe pathogène (voir le chapitre « Épidémiologie des infections tropicales… »), précurseur de l'écologie médicale, préfigurant l'avènement de l'approche « One Heath », qui intègre, entre autres, **les 3 branches disciplinaires de la géographie de la santé** citées ci-dessus et résumées dans la **figure 1** (voir le chapitre «Une seule santé (One Health)»).

Figure 1. Histoire de la géographie de la santé
(figure issue du dictionnaire raisonné de la géographie de la santé. Picheral H. 2001. Éditions Geos)
et repris dans la bibliographie thématique de l'IRDES produite en 2017 sur la géographie de la santé
https://www.irdes.fr/documentation/syntheses/la-geographie-de-la-sante.pdf)



2. Modalités de présentation générale et de lecture des cartes

Les topographies médicales d'infections tropicales présentées ici sont déclinées autour des 3 grands groupes continentaux : Afrique-Océan Indien, Amérique latine–Caraïbes et Asie–Pacifique, avec un focus spécifique sur les collectivités françaises d'outre-mer (COM). Nous proposons, dans le paragraphe suivant, un **récapitulatif du fardeau commun** des pathologies infectieuses impactant la santé publique dans ces 3 grands groupes continentaux. Le **tableau 1 décrit les pathologies en voie d'élimination**.

Les 3 derniers paragraphes synthétisent ensuite visuellement par **4 cartes** des grands groupes continentaux (**Afrique–Océan Indien, Amérique latine–Caraïbes, Asie–Pacifique**). La présence ou non de maladies infectieuses et tropicales (MIT) d'intérêt particulier est indiquée dans chaque sous-région au moyen de liens numériques vers des « cartouches » citant ces infections. Chaque cartouche distingue autant que possible les « MIT fébriles » et les « MIT non fébriles » avec un **classement taxonomique dans l'ordre suivant : parasites, bactéries, virus, champignons**.

Le périmètre de chaque sous-région est défini par la conjonction d'une géographie, d'un climat et de complexes pathogènes communément partagés. Nous proposons de distinguer 4 sous-régions par grand groupe continental :

- Afrique : Afrique du Nord, Afrique de l'Ouest et centrale, Afrique l'Est et australe et les îles de l'Océan Indien
- Amérique latine - Caraïbes : Amérique centrale, Amérique du Sud intertropicale, Cône Sud et Caraïbes
- Asie/Pacifique : Proche et Moyen-Orient, Asie centrale et du Nord, Asie du Sud et du Sud-Est et Pacifique.

3. Pathologie géographique du fardeau commun

Sont présentées ci-dessous les maladies infectieuses du fardeau commun des 3 groupes continentaux en commentant quelques particularités régionales :

- **VIH/SIDA et Infections Sexuellement Transmissible (IST)** dont syphilis, infections à *Chlamydiae trachomatis*, gonococcie, lymphogranulomatose vénérienne, chancre mou (Afrique subsaharienne et Asie) et donovanose (voir les chapitres «Infection par le VIH et SIDA» et «Épidémiologie des IST»).
- **Hépatites virales aiguës et chroniques** : VHA, VHE, VHB, VHC, Co-infection VHB-VHD (voir le chapitre «Hépatites virales»).
- **Tuberculose (TB) liée ou non au VIH** : TB holo-endémique en Afrique et fréquemment liée au VIH/SIDA. L'Afrique centrale et australe sont les plus impactées. Les 3 pays asiatiques avec la plus forte incidence sont : les Philippines, la Corée du Nord et le Timor Oriental. En Amérique, l'incidence est particulièrement élevée dans les pays andins et en Haïti dans les Caraïbes (voir le chapitre «Tuberculose»).
- **Bactériémies** : entérobactéries (*E. coli*, *Salmonella*,..), pneumococcies, méningococcies (voir le chapitre «Syndromes septiques et choc septique»).
- **Infections respiratoires aiguës** : virales (COVID-19, grippes humaines A et B et aviaire H5N1, autres viroses respiratoires) et bactériennes (angine streptococique, pneumopathies à pneumocoque, légionellose, chlamydiose, coxiellose, infection à mycoplasme). Tropisme respiratoire plus marqué en Amérique latine dans l'Ancien Monde pour la fièvre Q, les hantaviroses, la leptospirose et la toxoplasmose amazonienne (voir les chapitres «Infections respiratoires basses» et «Viroses respiratoires»).
- **Entérocolites aiguës** : virales (rotavirose, etc.) et bactériennes (infections à ETEC, EHEC, *Clostridium difficile*, *Salmonella typhi* et non typhi, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*) et chroniques (tuberculose et infections de l'immunodéprimé) (voir les chapitres «Diarrhées infectieuses» et «Choléra»).
- **Pyodermites (dermo-hypodermite aiguë bactérienne), dermatites rampantes et mycoses cutanées et des phanères** : bactériennes (infections à staphylocoques, streptocoques, *Aeromonas*, *Shewanella*, *Vibrio vulnificus*, etc.), parasitaires (gale, larbisch, myiases, tungoses - pas en Asie) et champignons (infections à Candida, Trichosporon, Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum, Malassezia) (voir les chapitres «Infections de la peau, des tissus mous et des muscles», «Gale», «Migrations larvaires et impasses parasitaires», «Myiases» et «Tungose»).
- **Infections parasitaires sub-aiguës ou chroniques** : protozooses (amoebose, giardiose, cryptosporidiose, etc.) ; nématodoses (oxyrurose, trichocéphalose, ankylostomoses, anguillulose, ascaridiose, toxocarose, trichinose, angiostrongylose) ; cestodoses (taeniose, cysticercose, hydatidose) ; distomatoses ; bilharzioses ; présence par-

ticulière d'anisakidose au Japon et d'angiostrongylose et dans le Pacifique (y compris en Polynésie française et en Nouvelle Calédonie) (voir les chapitres « Amœbose tissulaire », « Parasitoses intestinales », « Distomatoses » et « Bilharzioses »).

- **Zoonoses bactériennes** : borrélioses, brucellose, chlamydiose à *C. psittaci*, fièvre Q, leptospirose, rickettsioses, mélioïdose. Les zoonoses bactériennes sont plus présentes que le paludisme en Afrique de l'Est/australe. Importance de la leptospirose dans l'Océan Indien, en Asie – Pacifique et en Amérique - Antilles et de la fièvre Q en Guyane. Présence particulière de la mélioïdose en Asie dans le Pacifique (voir les chapitres « Borrélioses », « Brucellose », « Rickettsioses », « Leptospiroses », « Coxiellose » et « Mélioïdose »).
- **Mycoses superficielles et profondes** (histoplasmose, mycétome, chromomycose, sporotrichose,...) : présence en Afrique-Océan Indien. Présence particulière en Asie - Pacifique : talaromycose, blastomycose. Particularité en Amérique latine – Antilles : histoplasmose du patient immunodéprimé (VIH et immunosuppresseurs), paracoccidioïdomycose (Brésil++), coccidioïdomycose (régions sèches ++ : sud des États-Unis, nord du Mexique, Venezuela et Argentine) (voir les chapitres « Mycoses profondes tropicales » et « Infection par le VIH et SIDA »).
- **Rage** : rage des chiroptères rare mais possible partout. Rage canine endémique. Afrique - Océan Indien : endémique sauf à la Réunion, à Mayotte, à l'île Maurice et aux Seychelles. Asie – Pacifique : endémique partout ; notamment en Chine, Cambodge, Laos, Inde. Pas de rage canine dans les COM du Pacifique (Polynésie Française et Nouvelle-Calédonie). Amérique latine – Antilles : endémique avec risque particulier à Haïti, en Bolivie, au Guatemala, en République Dominicaine, dans certaines parties du Brésil et du Pérou. Pas de rage canine dans les COM Antilles-Guyane (mais importation d'animal à risque possible) (voir le chapitre « Rage »).
- **Tétanos** : cosmopolite (voir le chapitre « Tétanos »)
- **Trachome** : (*Chlamydia trachomatis*) endémique dans 44 pays (voir le chapitre « Infections oculaires ».

4. Pathologie géographique des maladies en voie d'élimination

Tableau 1. Maladies infectieuses tropicales (MIT) en voie d'élimination par groupe continental			
MIT en voie élimination	**Afrique - Océan Indien**	**Asie - Pacifique**	**Amérique latine-Caraïbes**
Dracunculose (voir le chapitre « Filarioses »)	Quasi éliminée. Rares cas en Angola, Tchad, Éthiopie, Mali, Sud-Soudan	Pas de notification	Pas de notification
Filariose lymphatique à *Wuchereria bancrofti* (voir le chapitre « Filarioses »)	35 pays considérés comme endémiques : pas de circulation en Afrique du Nord (sauf Egypte), Namibie, Botswana, Afrique du Sud, Eswatini Lesotho	31 pays considérés endémiques (9 Asie du Sud-Est et 22 Pacifique Occidental) : Inde, Sri Lanka, Indonésie, Malaisie, Thaïlande,… et certaines îles du Pacifique (Fidji, Samoa, Papouasie - Nouvelle Guinée...)	Seuls 4 pays sont identifiés en 2015 comme endémiques : Brésil, République Dominicaine, Guyana et Haïti
Lèpre (voir le chapitre « Lèpre »)	En recul mais seuil d'élimination non atteints en 2020 dans les pays suivants : Côte d'Ivoire, Comores, République Démocratique du Congo (RDC), Egypte, Ethiopie, Mayotte, Nigéria, Somalie, Sud-Soudan, Tanzanie	En recul mais seuil d'élimination non atteints en en Inde (50 % des cas mondiaux) et Indonésie	En recul mais Brésil toujours 2e pays au monde. Rares cas en Guyane
Poliovirus (PV) (voir le chapitre « Infections par les entérovirus »	Eradication du PV sauvage en Afrique en 2020 mais circulation constamment évolutive de PV dérivés du vaccin (PVDV) avec des cas sporadiques en Afrique (24 pays en 2021-2022).	Eradication du PV sauvage en Asie-Pacifique sauf Afghanistan et Pakistan ; circulation virale constamment évolutive de PVDV avec des cas sporadiques (Afghanistan et Pakistan).	Eradication du PV sauvage en Amérique latine en 1994 (dernier pays = Pérou) ; rares cas sporadiques de PVDV (République dominicaine en 2018 et Guatemala en 2019).
Trachome (subsiste dans certaines zones rurales très pauvres et négligées) (voir le chapitre « Infections oculaires »)	Élimination OMS : Gambie, Ghana, Maroc Quasi-élimination : Afrique du Sud, Cap-Vert, Tunisie, Océan Indien	Élimination OMS : Arabie saoudite, Oman, Chine, Cambodge, Laos, Myanmar, Népal. Quasi-élimination : Iraq, Viêt-Nam	Élimination OMS : Mexique
Tréponématoses non vénériennes (voir le chapitre « Tréponématoses endémiques »)	Pian (forêts humides), Bejel (zones arides)	Pian : Philippines, Papouasie - Nouvelle Guinée, Iles Salomon, Vanuatu	Pian : 3 pays avec cas suspects depuis 2013 : Colombie, Equateur et Haïti. Pinta : anciennement endémique ; aucune donnée récente ; possibles foyers résiduels en Amazonie brésilienne, péruvienne et colombienne, à Panama, au Mexique et à Cuba

5. Pathologie géographique de l'Afrique et de l'Océan Indien

Cliquez sur les cartouches de couleur pour voir apparaître les MIT fébriles, non fébriles ou absentes de la zone.

Figure 2. Carte de l'Afrique et de l'Océan Indien
Carte libre d'accès créée par d-maps.com, Daniel Dalet, agrégé de géographie,
https://d-maps.com/carte.php?num_car=4338&lang=fr

Parasites
Bactéries
Virus
Champignons

6. Pathologie géographique de l'Amérique latine et des Caraïbes

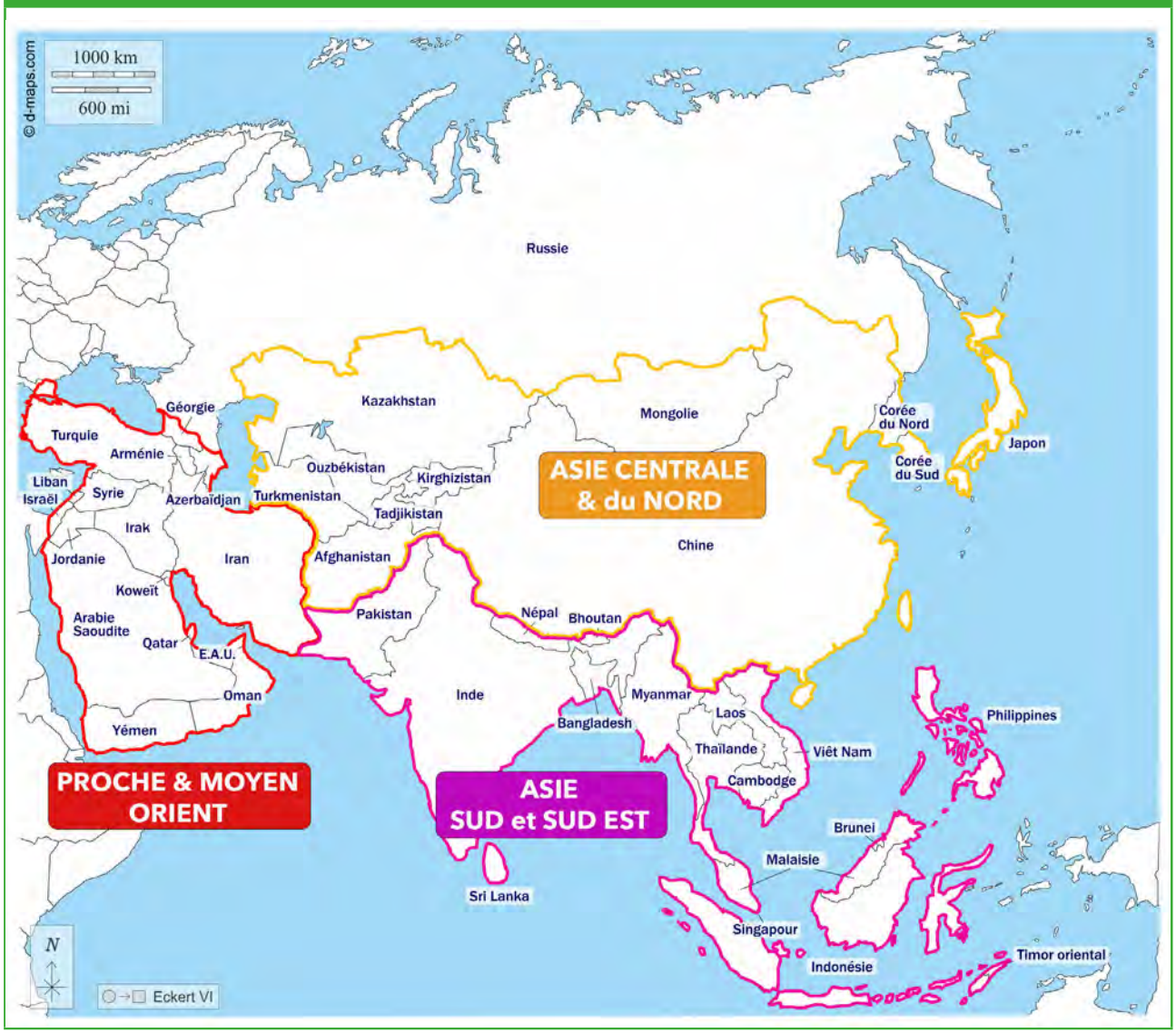
Figure 3. Carte de l'Amérique Latine et des Caraïbes
Carte libre d'accès créée par d-maps.com, Daniel Dalet, agrégé de géographie,
https://d-maps.com/carte.php?num_car=5110&lang=fr

Parasites
Bactéries
Virus
Champignons

7. Pathologie géographique de l'Asie et du Pacifique

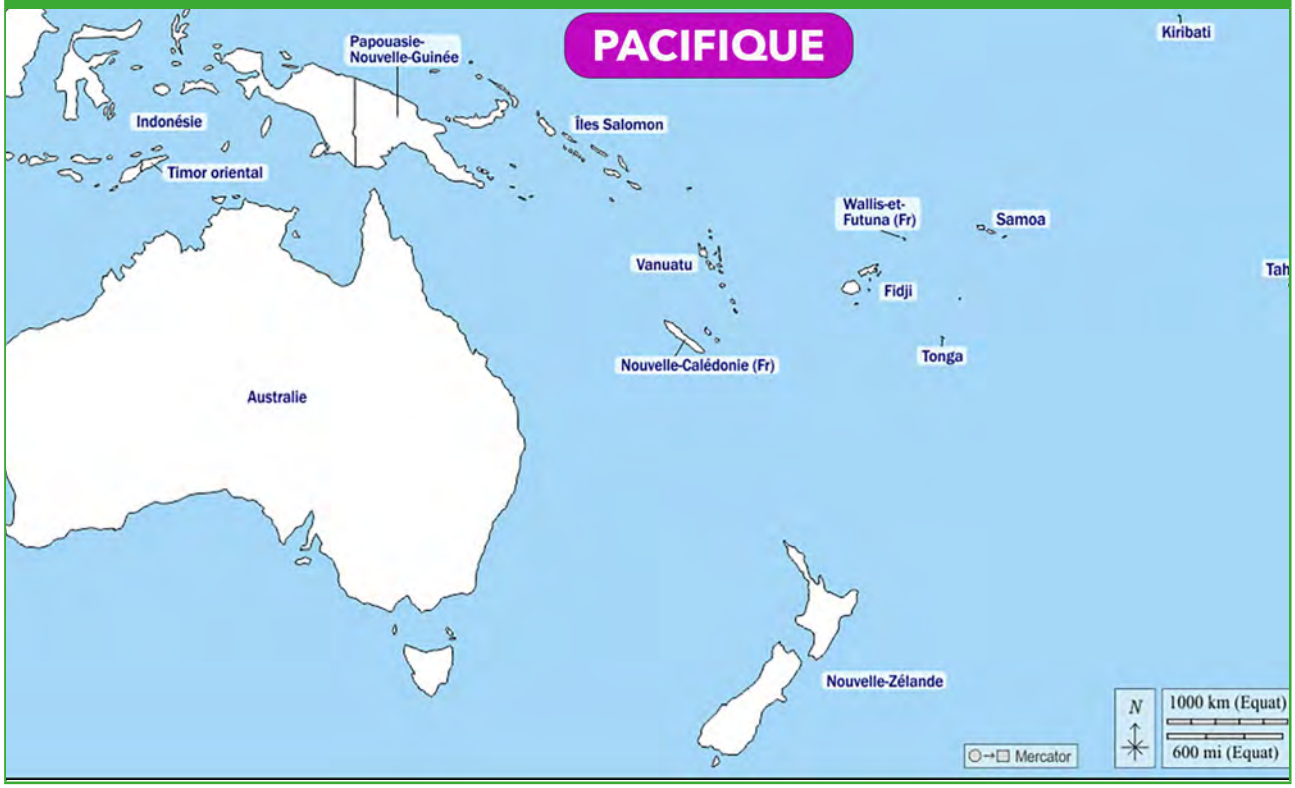
L'Asie et le Pacifique sont indemnes de : fièvre jaune, dracunculose, trypanosomoses, onchocercose et tungose.

Figure 4. Carte de l'Asie
Carte libre d'accès créée par d-maps.com, Daniel Dalet, agrégé de géographie,
https://d-maps.com/carte.php?num_car=5160&lang=fr



Parasites
Bactéries
Virus
Champignons

Figure 5. Carte du Pacifique
Carte de « l'aire Thierry » libre d'accès créée par d-maps.com, Daniel Dalet, agrégé de géographie, https://d-maps.com/pays.php?num_pay=5268&lang=fr



Parasites
Bactéries
Virus
Champignons

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Bibliographie thématique de l'IRDES produite en 2017 sur la géographie de la santé :
https://www.irdes.fr/documentation/syntheses/la-geographie-de-la-sante.pdf

Organisation mondiale de la Santé (2018). Intégrer les maladies tropicales négligées dans l'action pour la santé mondiale et le développement : quatrième rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées. OMS :
https://apps.who.int/iris/handle/10665/260289

Feuille de route de l'OMS pour lutter contre les maladies tropicales négligées 2021-2030 :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332420/WHO-UCN-NTD-2020.01-fre.pdf

Global MalariaProgramme : https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/

Plateforme METIS de l'Institut Pasteur de Lille : carte dynamique et interactive sur les principaux risques infectieux spécifiques à un voyage dans une zone géographique donnée (continent, pays, région, localité) :
https://pasteur-lille.fr/centre-prevention-sante-longevite/vaccins-et-voyages/preparer-ses-voyages/

Global Atlas of Helminth Infections (GAHI) : http://www.thiswormyworld.org/fr

Atlas GAHI sur la schistosomose ; GAHI STH/SCH web map :
https://lshtm.maps.arcgis.com/apps/webappviewer/index.html?id=2e1bc70731114537a8504e3260b6fbc0

Atlas GAHI sur la filariose lymphatique ; GAHI lymphatic filariasis web map app :
https://lshtm.maps.arcgis.com/apps/webappviewer/index.html?id=cef84adc3ab147029b142af4a025a15b

Mapping Malaria Risk in Africa / Atlas du risque de Malaria (MARA / ARMA) en Afrique :
http://www.mara-database.org
http://www.impetus.uni-koeln.de/malaris/images/maraarma_1998_fig11.jpg

Polio Now : carte du monde actualisée recensant le nombre de cas de poliomyélite liés aux virus sauvages ou dérivés du vaccin :
https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/

Situation de la lèpre dans le monde, 2020 (OMS) :
https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9636-421-444

Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : rapport de situation, 2015 (OMS) :
https://apps.who.int/iris/handle/10665/348851

Chagas (maladie de, trypanosomiase américaine) OMS 2022 :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)

Paludisme aux Amériques OMS 2017 :
https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=statistics-data-maps-8109&alias=48335-situation-of-malaria-in-the-region-of-the-americas-2017&Itemid=270&lang=en

Leishmaniasis : Epidemiological Report of the Americas, No. 10. December 2021 (PAHO) :
https://www.paho.org/en/documents/leishmaniasis-epidemiological-report-americas-no-10-december-2021

Dengue, Chikungunya, Zika :
https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-DEC-Epi%20Update_Dengue%2C%20chikungunya%20and%20Zika_COVID_EN.pdf

Pacifique programme to eliminate lymphatic filariasis (PacELF) :
https://www.biomedcentral.com/collections/Filariasis

Epidémiologie du paludisme en Asie-Pacifique :
https://www.oecd-ilibrary.org/sites/8d22b645-en/index.html?itemId=/content/component/8d22b645-en

Risques infectieux des voyages et migrations entre pays tropicaux

1. Historique et typologie des migrations ; importance des migrations intertropicales

Les migrations humaines au cours de l'histoire ont été permanentes. Elles ont commencé dès le début de l'humanité puisque, à partir de son berceau (probablement) de la vallée du Rift, nos ancêtres d'il y a 3 à 4 millions d'années se sont lentement déplacés vers le nord pour rejoindre les différents continents actuels. L'histoire plus récente a également connu des vagues de migrations massives : la fin de l'empire romain puis les croisades au Moyen Âge ont entraîné le déplacement de milliers de personnes à travers l'Europe et l'Asie. Plus récemment les possibilités de colonisation ont poussé les Européens vers « les nouveaux mondes » et le 21e siècle a vu augmenter les migrations d'exil depuis des pays instables ou en guerre vers les pays à haut niveau de revenu. Plus tard, dans la première moitié du 20e siècle, des mouvements intra-européens se sont faits à partir des pays d'Europe du Sud les moins riches vers les plus riches. Parmi toutes les migrations, la plupart du temps forcées par les contraintes du moment et rarement désirées, il en est une qui a eu des conséquences incalculables dans les zones d'origine et dans les terres d'accueil : il s'agit de la traite des esclaves qui a entraîné le déplacement forcé de quelques 20 millions de personnes à l'intérieur du continent africain puis des côtes africaines vers le continent américain.

Beaucoup d'experts, et notamment le Haut Commissariat aux Réfugiés, pensent que le 21e siècle sera le siècle des migrations en raison de la confluence des mécanismes poussant à se déplacer, notamment à l'intérieur d'un même continent, parfois d'un même pays. Ainsi, si les populations migrantes représentaient 2 % du total mondial il y a 40 ans, elles en représentent maintenant 3,4 % (258 millions), ce qui correspond virtuellement au 5e pays du monde.

Les raisons qui poussent à la migration sont principalement économiques, liées à des conflits (ethniques, religieux ou politiques) et, phénomène nouveau qui va se développer dans les prochaines décennies, à des changements climatiques qui vont pousser des populations entières à quitter leur terre en raison d'inondations (élévation du niveau de la mer comme par exemple au Bengladesh ou dans beaucoup des zones côtières non montagneuses notamment des zones tropicales), de désertification (accroissement de surface des grands déserts), de manque d'eau ou d'appauvrissement extrême des sols en raison d'une déforestation massive avec lessivage des sols. Ces évolutions géo-climatiques sont pourvoyeuses de conflits elles-mêmes, sources de migrations (par exemple, la quête de l'eau liée à l'assèchement du Jourdain est une des causes du conflit israélo-palestinien). Les mouvements de population ont donné lieu à l'organisation des émigrés en diasporas qui jouent souvent un rôle considérable par les liens économiques qu'elles ont maintenu avec leur pays d'origine que ce soit en inter ou en intracontinental. Elles ont organisé des réseaux commerciaux entre les différents pays où elles sont installées et le pays d'origine. C'est notamment le cas des Libanais en Afrique de l'Ouest ou des Indiens en Afrique de l'Est. Ces liens réguliers jouent un rôle mal évalué mais probablement significatif dans la transmission et la diffusion de certains agents pathogènes.

Après les migrants économiques, les populations déracinées ou exilées représentent probablement numériquement la deuxième population de migrants. Ces « migrants forcés » seraient 82,4 millions, si l'on y inclut les 41,3 millions qui sont forcés à se déplacer à l'intérieur de leur propre pays du fait de violences. Parmi eux, 26,6 millions ont le statut de réfugié et 4,4 millions sont demandeurs d'asile. Ces déplacements forcés souvent de grande ampleur et souvent à un niveau sous-régional sont relativement récents puisqu'ils étaient pratiquement inconnus avant le vingtième siècle. Par exemple la partition de l'Inde a mis 15 millions de personnes sur les routes et le conflit en Palestine 4 millions. Si un nombre limité d'entre eux arrive à s'intégrer dans des pays d'accueil, la plupart vivent dans des conditions extrêmement difficiles, l'intervention du Haut Commissariat aux Réfugiés (HCR) ayant souvent un impact limité. Une des grandes difficultés est notamment de trouver une solution durable après la fuite de ces populations. Les traumatismes physiques et psychologiques subis et les conditions de vie dans les camps (promiscuité, malnutrition et parfois hygiène défectueuse) expliquent la vulné-

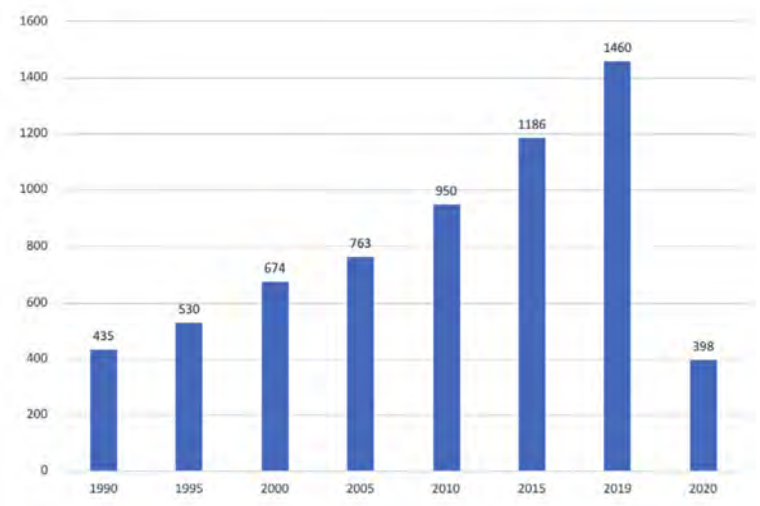
rabilité de ces populations sur le plan de la santé et notamment vis à vis des maladies infectieuses : par exemple, la shigellose (dysenterie bacillaire), souvent sans grande conséquence habituellement, peut prendre le masque d'une épidémie dramatique dans certains camps de réfugiés.

Enfin, on ne peut pas clore ce bref panorama sur les phénomènes migratoires et leurs liens avec la santé, notamment dans le cadre des déplacements entre pays tropicaux, sans évoquer les grands rassemblements pouvant concerner plusieurs millions de personnes, essentiellement religieux (les plus importants ayant lieu en Inde), qui ont pu jouer un rôle considérable dans les grandes épidémies historiques et dans la diffusion internationale de certains microorganismes. On rappellera ici le rôle de plaque tournante entre l'Asie et l'Afrique ou entre pays africains qu'a joué le pèlerinage de La Mecque pour le choléra ou la méningite épidémique.

2. Voyages internationaux

A l'opposition de ces migrations forcées ou subies, il y a les voyages internationaux effectués par les travailleurs, les touristes et les visites familiales aussi appelés «VFR» (visiting friend and relatives). Ces voyages internationaux sont croissants depuis les années 1990 pour atteindre plus de 1 milliard de voyages chaque année. Le tourisme international a subi un coup d'arrêt depuis début 2020 avec la pandémie de COVID-19 du fait de la fermeture des frontières et des restrictions pour les voyageurs. Il y a eu un milliard de voyageurs en moins en 2020 en comparaison à 2019 (figure 1), soit une baisse de 65 %. Les dix premières destinations touristiques en 2020 restent la France, l'Italie, le Mexique, les États-Unis, l'Espagne, la Turquie, l'Autriche, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la Pologne. Cependant, les voyages internationaux existent aussi entre pays tropicaux, déplacements exposant à des problématiques similaires. Selon la destination, les voyages internationaux exposent aux maladies infectieuses qui dépendent de l'épidémiologie du pays de destination, de la durée du séjour, des conditions de vie et de l'adoption des mesures de prévention adaptées au pays de destination (vaccinations, chimioprophylaxie antipalustre, moustiquaire imprégnée, hygiène, rapports sexuels protégés, prophylaxie pré-exposition du VIH, etc.)

Figure 1. Nombre annuel de voyages touristiques internationaux (en millions)



Source : World Tourism Organization (UNTWO), 2021

3. Principales infections liées aux migrations et aux voyages entre pays tropicaux

3.1. Facteurs communs impactant le risque infectieux lié aux migrations et aux voyages

Si la littérature est riche en données et commentaires sur les risques infectieux encourus par les voyageurs des pays industrialisés allant dans les pays en développement et, à un moindre degré par les émigrants des pays du

sud allant dans les pays industrialisés, la recherche bibliographique sur les risques infectieux liés aux migrations et aux voyages entre pays tropicaux est extrêmement pauvre.

Les risques infectieux vont concerner la population migrante et les voyageurs eux-même mais aussi la ou les populations d'accueil, ces deux populations pouvant jouer selon les cas soit le rôle « d'émetteur » du risque soit celui de « récepteur ».

Les facteurs qui vont pouvoir influencer ces risques sont nombreux et pour beaucoup non spécifiques au cadre de ce chapitre. Sans être exhaustif, les principaux sont les suivants :

- modalités de transmission de la maladie concernée : niveau d'hygiène et péril fécal ; existence ou non d'un vecteur ou hôte intermédiaire dans la zone d'accueil, son abondance éventuellement fluctuante dans le temps ; influence du climat (avec des évènements réguliers comme les saisons des pluies ou des évènements accidentels comme typhon ou inondation) et de l'environnement en général ; influence de la densité de population et éventuellement des ratio de classes d'âge ; influence de la typologie et qualité de l'habitat dans la zone d'accueil ; influence de l'incidence / prévalence de l'infection en question au sein de la population « émetteuse » versus la population « réceptrice » ; rapports sexuels exposant à un risque d'infections sexuellement transmissibles ;
- statut immunitaire de la population émetteuse et/ou réceptrice (on se souvient par exemple des ravages faits par la rougeole importée sur le continent américain par les Espagnols ou plus récemment de la sévérité de l'épidémie de schistosomose digestive à Richard Toll au Sénégal du fait d'une population réceptive totalement naïve) en y incluant les variations de couverture vaccinale entre les 2 populations ;
- état de santé de la population concernée qui par exemple en cas de grave déficit nutritionnel (camp de réfugiés, migration dans des conditions difficiles,…) réagira d'autant moins bien à toute agression infectieuse ;
- niveau d'éducation et de façon générale niveau socio-économique des populations concernées impactant la littératie en santé ;
- accès aux soins dans la zone d'accueil (dépendant de facteurs économiques et techniques mais aussi politiques au niveau national ou international). Cela inclut la possible existence dans la zone d'accueil d'un programme de prévention ou de prise en charge contre l'infection en cause. Cela inclut aussi, indépendamment des aspects « techniques » ou d'accès aux soins, une compétence ou non dans la prise en charge de telle ou telle infection selon qu'elle est connue ou non des professionnels de soins locaux (la prise en charge d'une filariose lymphatique dans une zone où la maladie n'existe pas posera un problème en soi) ;
- niveau d'acceptation sociale et/ou politique de la migration et des voyageurs avec les conséquences positives ou négatives que cela pourra entraîner.

Les variations dans ces facteurs vont impacter le risque infectieux entre les populations concernées (émetteuses et réceptrices) mais aussi au sein même de chacune de ces populations.

3.2. Principales maladies infectieuses concernées

Il n'est pas question ici de faire une liste exhaustive des infections possiblement transmises dans le cadre des migrations et des voyages entre pays tropicaux. Seront évoquées les principales ce qui n'exclut pas des omissions pouvant paraître importantes dans tel ou tel contexte (voir le chapitre « Épidémiologie des infections tropicales. Complexe pathogène tropical, pathologie géographique »).

3.2.1. Infections parasitaires

Paludisme

Compte tenu de son importance épidémiologique dans beaucoup des pays « tropicaux » et notamment en Afrique sub-Saharienne, le paludisme justifie dans ce cadre une attention particulière. Les conditions environnementales (différences de pluviométrie, gîtes larvaires, survenue d'évènements climatologiques inhabituels…) vont considérablement influencer le risque. L'autre phénomène déterminant sera le statut immunitaire des populations déplacées vis à vis du paludisme : l'arrivée dans une zone d'endémie d'une population non prémunie se soldera par une incidence élevée de cas et surtout de formes graves. Par ailleurs à l'inverse, l'arrivée d'une population bien immunisée pourra augmenter le réservoir de parasites (porteurs non malades) et faire circuler des souches différentes de celles inféodées habituellement à la zone d'accueil notamment en terme de résistance aux antipaludiques avec des périodes à risque différentes selon les espèces plasmodiales, le risque de reviviscence et la présence du vecteur.

Schistosomoses (bilharzioses) urinaires ou digestives

Les prévalences très variables, y compris dans des zones parfois proches, selon les zones d'origine ou d'accueil pouvant aller de 0 % jusqu'à 80 voire 100 % chez les enfants vont pouvoir avoir un impact considérable sur l'introduction, la réintroduction, le développement ou le profil épidémio-clinique de la schistosomose dans la zone d'accueil comme l'a régulièrement montré l'histoire de cette parasitose. On rappelle ici l'exemple cité déjà plus haut de l'épidémie de Richard Toll (due à la construction d'un barrage dans les années 80) ayant entraîné un impact considérable sur la santé de la population « réceptrice » immunitairement totalement naïve vis à vis de *Schistosoma mansoni*, le cycle de transmission ayant été initié de *novo* par l'arrivée de travailleurs issus d'une zone de forte endémie. De nombreux autres exemples illustrent ce risque : Assouan en Egypte ou Akosombo au Ghana (construction d'un barrage avec déplacement de population), Mangoky à Madagascar (conflit ethnique responsable d'une migration)…

Parasitoses intestinales, digestives ou extra-digestives

Bien que les parasitoses digestives soient habituellement non ou peu symptomatiques, leur impact peut néanmoins être significatif voire sévère notamment chez les enfants polyparasités ou en insécurité nutritionnelle. La réintroduction de parasitoses comme la strongyloïdose (anguillulose) et de façon générale liées au péril fécal a ainsi pu être démontrée en raison de l'arrivée de populations porteuses dans des zones où elles étaient contrôlées.

Citons aussi ici à titre d'exemple d'autres parasitoses potentiellement sévères comme l'amœbose tissulaire, l'hydatidose ou la cysticercose dont le risque de transmission localement est nul ou faible mais qui peuvent poser des problèmes de prise en charge chez des migrants et voyageurs arrivant dans des zones où ces infections ne sont pas connues.

Filarioses

La réintroduction ou la redynamisation d'un cycle de transmission de filarioses, notamment lymphatique du fait de son caractère assez ubiquitaire à l'inverse de la loase, est possible en raison de l'arrivée dans une région où un contrôle a été obtenu, de porteurs du parasite pour peu que la lutte antivectorielle fléchisse un peu.

Trypanosomoses

La Maladie de Chagas (trypanosomose américaine) concernant uniquement les personnes originaires de l'Amérique Latine pauvre et rurale (Bolivie particulièrement), peut concerner les populations d'accueil soit, dans le cadre d'une migration loco-régionale, en réintroduisant un réservoir de parasites dans des zones où l'habitat précaire permettra la transmission (présence de réduves), soit dans des zones non endémiques par le risque lié au don du sang (voire d'organes), mais aussi par transmission maternofoetale aux enfants de mères infectées.

Sur le continent africain la trypanosomose africaine peut comporter des risques comparables.

Ectoparasitoses

Les grands mouvements de population notamment en situation de proximité et de vulnérabilité sont très favorables à la transmission de la gale, des punaises de lit et des pédiculoses qui occasionnent une gène considérable dans les concentrations de population précaire (camp de réfugiés, installation de populations déplacées précaires dans des bidonvilles, hébergements collectifs…).

3.2.2. Infections bactériennes

Tuberculose

L'incidence de la tuberculose chez les personnes vivant en zone tropicale étant globalement en général élevée, une migration inter pays tropicaux n'expose pas à une réintroduction de l'infection bien que les travaux de phylogénie montrent bien que les personnes migrantes développent le plus souvent des tuberculoses avec des souches de leur pays d'origine. Par contre des conditions de vie précaires dans un environnement inadapté (camp de réfugiés par exemple) augmentera considérablement le risque de transmission dans la communauté déplacée et dans les populations au contact. Dans ce contexte, le risque est aussi l'introduction de souches résistantes voire multi ou ultra-résistantes (MDR - XDR) si la population déplacée est issue de pays ou de zones à risque (républiques du Caucase, Afrique du Sud, Chine et Inde, etc.).

Infections bactériennes aiguës

La méningite épidémique est l'exemple type des infections bactériennes à haut potentiel de transmission de grande ampleur à l'occasion des mouvements de population, qu'ils soient de plein gré comme le pèlerinage à

La Mecque (justifiant la vaccination obligatoire quadrivalente pour tous les pèlerins) ou subits comme en zone sahélienne.

A côté d'infections à zones de distribution limitée voire très limitée ou liées à des contextes particuliers comme la mélioïdose (conditions météorologiques défavorables en zone tropicale) ou la peste (présence de rongeurs infectés comme à Madagascar, en Ouganda ou en RDC) pour lesquelles le risque de transmission ou de diffusion apparaît très limité du seul fait de la migration et des voyageurs, les infections (ou colonisation) associés aux soins à bactéries multi-résistantes dont la prévalence dans les pays en développement (où l'antibiothérapie n'est en règle pas encadrée), est globalement élevée, représentent un phénomène émergent réellement préoccupant pour lequel tout déplacement de population peut avoir un impact dans la dissémination. Comme déjà évoqué précédemment, toute infection bactérienne survenant au sein de populations déplacées fragilisées par une dénutrition ou un état de santé altéré sera plus sévère comme l'ont maintes fois montré les épidémies de shigellose en camp de réfugiés.

Le choléra représente quant à lui un risque bien particulier pour lequel l'histoire a largement démontré que les migrations avaient joué un rôle considérable dans sa diffusion initialement de l'Asie à l'Afrique via La Mecque puis de l'Afrique vers le continent américain via des migrants ayant embarqué pour les côtes pacifiques d'Amérique du Sud, ou encore par des voyageurs (casques bleus originaires du Népal) à destination d'Haïti.

3.2.3. Infections virales

L'infection par le VIH est particulièrement à risque de diffusion lors des phénomènes migratoires et des voyages internationaux du fait de la prévalence dans les pays d'origine, de la vulnérabilité sociale et donc sexuelle des personnes en migration, ou encore de la sexualité à risque des voyageurs. Outre les personnes déplacées contre leur gré, le rôle des populations « mobiles » (militaires, policiers, routiers, piroguiers, commerçants…) a été largement démontré. Ces mouvements de populations notamment en Afrique se traduisent très concrètement par la grande diversité des sous types de virus témoin du brassage des souches. Les violences sexuelles et les rapports transactionnels sont très fréquents parmi les populations déplacées et ont pour conséquences une plus forte prévalence des infections sexuellement transmissibles, des troubles psychiques et des dysfonctions sexuelles.

Hépatites virales

Du fait d'une prévalence des hépatites B et C globalement élevée, bien que variable, en zone tropicale le risque de transmission lors des déplacements de population est important notamment en situation de promiscuité, lors des rapports sexuels, ou de conditions exposant à des traumatismes. Pour les hépatites liées au péril fécal (hépatites A et E), la prévalence étant globalement élevée en zone tropicale avec une infection en règle dans le jeune âge, le risque est plutôt celui de micro-épidémies au sein de communautés jusque là protégées qui seraient en contact avec les personnes déplacées.

Poliomyélite

Les virus de la poliomyélite étant très transmissibles, tout déplacement de personnes encore porteuses de virus (principalement les très nombreux sujets asymptomatiques) peut relancer la transmission n'importe où, là ou la couverture vaccinale est trop faible. La démonstration en a été apportée ces dernières années au Nigeria ou en Afghanistan, où un relâchement de la pression vaccinale à la suite de rumeurs infondées a contribué à relancer des épidémies et dans d'autres pays alors que l'éradication semblait envisageable. Même si la situation mondiale semble de nouveau contrôlée, le risque persiste tant que l'éradication ne sera pas confirmée.

Arboviroses (fièvre jaune, dengue…) et viroses hautement pathogènes

Les arboviroses peuvent très facilement être transmises d'un pays tropical à un autre du fait du caractère ubiquitaire des vecteurs et notamment d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes albopictus*. Historiquement, l'introduction aux Amériques de la dengue et la fièvre jaune, ainsi d'ailleurs que le vecteur *Aedes aegypti*, sont la conséquence au XVIe siècle du commerce triangulaire. Les épidémies de fièvre jaune surviennent dans ce contexte de mobilité de population permettant de faire le lien entre le cycle sauvage et les épidémies urbaines. Les grands mouvements de population sont en général peu en cause mais pourraient être concernés. La dengue quant à elle a envahi massivement le monde tropical à partir de son foyer initial asiatique par les mouvements de population transcontinentaux et trouve un terrain d'accueil d'autant plus réceptif que la population est dense. Les épidémies mondiales récentes de virus Chikungunya et de virus Zika, ont démontré le risque majeur de propagation de ces virus d'une zone tropicale à une autre. Avec l'extension d'*Aedes albopictus*, le risque d'importation et

d'implantation d'arbovirus tels que la dengue ou le chikungunya par les voyageurs dans les zones tempérées est devenu une réalité.

Certains virus très transmissibles et pathogènes (Ebola, Lassa, Marburg, MERS-CoV, SARS-CoV1…) sont susceptibles d'être transmis par la mobilité des populations. L'ampleur inégalée de la récente épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest (Guinée, Liberia, Sierra Leone) en est une belle démonstration : la grande mobilité des populations a permis la dissémination du virus à l'inverse des épidémies précédentes d'Afrique Centrale cantonnées à des petits foyers.

La pandémie actuelle de SARS-CoV2 illustre également les possibilités de propagation d'un virus d'une région tropicale à une autre. Il a d'ailleurs été évoqué initialement la possibilité d'une plus faible transmission de ce virus en milieu tropical chaud et humide, mais cette théorie a été mise à mal par les événements, bien que la situation du Covid-19 en Afrique sub saharienne fasse encore l'objet de nombreuses interrogations.

Rougeole

Le caractère hautement transmissible de la rougeole et sa gravité possible notamment chez les enfants dénutris ou fragilisés en font une infection très à risque lors de déplacements de population dans des régions à faible couverture vaccinale du fait de l'ampleur des épidémies qui peuvent survenir. A titre d'exemple, en 2019, une famille française en voyage au Costa Rica a créé la panique après que l'enfant non vacciné ait déclaré une rougeole au cours de ce voyage. Les autorités craignaient une résurgence de cette virose dont aucun cas n'avait été déclaré dans le pays depuis 2014.

4. Conclusion

Les phénomènes migratoires internes à un continent ou une sous région, bien que numériquement importants, sont sous-estimés et mal connus. L'épidémiologie des risques infectieux (mais également non infectieux comme les traumatismes physiques et psychiques) qui concernent ces migrants n'a été que très peu étudiée alors qu'elle fait intervenir des phénomènes fondamentaux dans les dynamiques de transmission. Les populations concernées par ces risques sont aussi bien celles qui sont déplacées que les populations d'accueil, l'une et l'autre pouvant être « émettrice » ou « réceptrice » du risque selon le contexte.

Certaines infections sont bien connues historiquement comme liées aux migrations intertropicales : c'est le cas de la dengue et de la fièvre jaune aux Amériques, de la syphilis en Europe, des méningites épidémiques ou du choléra. D'autres ont un impact considérable sur les populations d'accueil du fait des différences dans le statut immunitaire vis à vis du risque en cause : c'est le cas du paludisme et surtout des schistosomoses. D'autres enfin sont surtout lourdes de conséquences par leur gravité sur des populations déplacées fragilisées comme la shigellose, la rougeole ou les parasitoses intestinales chez les enfants.

Il est nécessaire que des études épidémiologiques soient faites dans ce contexte particulier des migrations entre pays tropicaux dont la médiatisation se limite souvent aux phases initiales des seuls grands mouvements de population alors que beaucoup de ces personnes déplacées vivent sur le long terme dans des conditions précaires souvent dans des pays limitrophes de leur lieu de vie initial.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

www.iom.int

www.oecd.org

https://www.icmigrations.cnrs.fr

Vecteurs et lutte antivectorielle

1. Définition

Un vecteur est un arthropode hématophage assurant la transmission biologique active d'un agent pathogène d'un vertébré à un autre vertébré.

- Arthropode :
  - insecte comme les anoploures (poux : photo 1), les siphonaptères (puces : photo 2), certains hétéroptères (réduves : photo 3), certains diptères (phlébotomes : photo 4 ; simulies : photo 5 ; Culex : photo 6, Aedes : photo 7 et anophèles : photo 8 ; taons : photo 9 ; glossines : photo 10) ;
  - acarien comme les tiques (ixodidés : photo 11 et argasidés : photo 12) et les trombiculidés : photo 13 (figures 1 et 2).

Photo 1. Pou de tête
(Gilles San Martin, CC 2.0)

Photo 2. Puce
(Olha Schedrina, CC 4.0)

Photo 3. Punaise (réduve : triatome)
(Erwin Huebner, CC 4.0)

Photo 4. Phlébotome
(CDC, Frank Collin)

Photo 5. Simulie
(Robert Webster, CC 4.0)

Photo 6. Culex
(Alves Gaspar)

Photo 7. *Aedes aegypti*
(Muhammad Mahdi Karim, CC 4.0)

Photo 8. Anophèles
(Jim Gathany/CDC, CC 4.0)

Photo 9. Taon
(Gaspar Alves)

Photo 10. Glossine
(International Atomic Energy Agency)

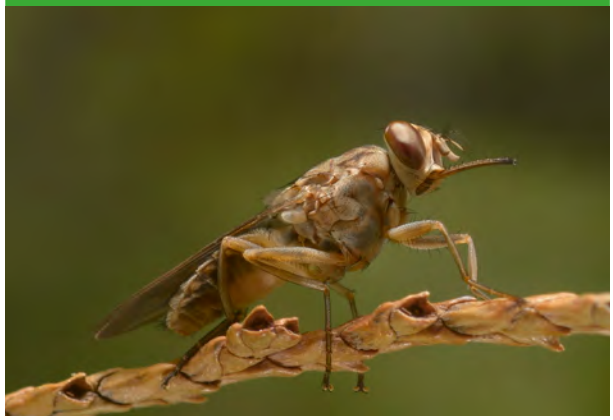


Photo 11. Tique dure (Ixode)
(Holger Krisp)

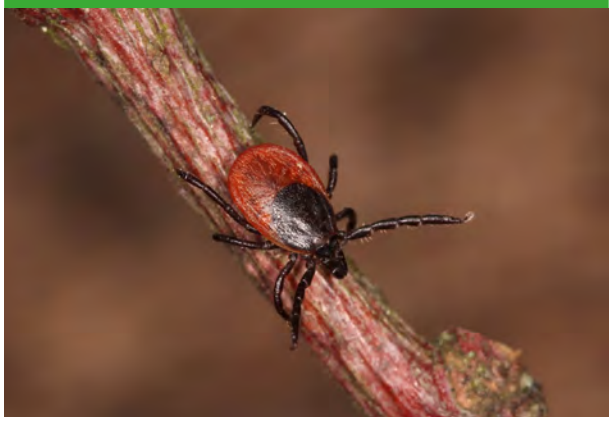
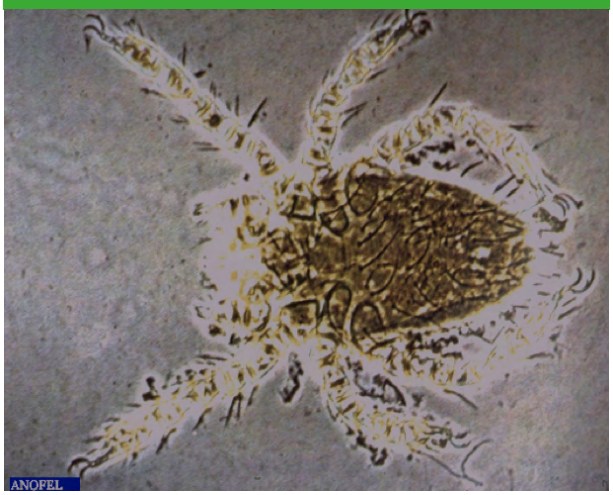


Photo 12. Tique molle (Ornithodore)
(Tracy Robb)

Photo 13. Trombiculidé (larve de *Leptotrombidium* sp.)
(ANOFEL 4. Parasitologie-mycologie. CHU de Rennes)



- Hématophage : qui se nourrit de sang.
- Transmission biologique : l'agent pathogène se multiplie dans le vecteur qui n'assure pas qu'une simple transmission mécanique.
- Transmission active : le vecteur a un tropisme orienté vers le vertébré cible à la différence d'un hôte intermédiaire passif.
- Agent pathogène : virus, bactérie ou parasite (tableau 1).

Figure 1. Classification simplifiée des arthropodes hématophages

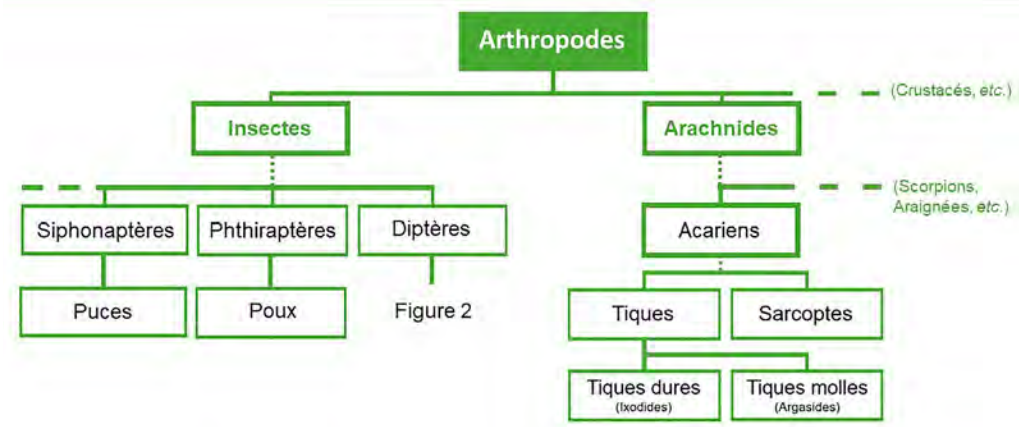
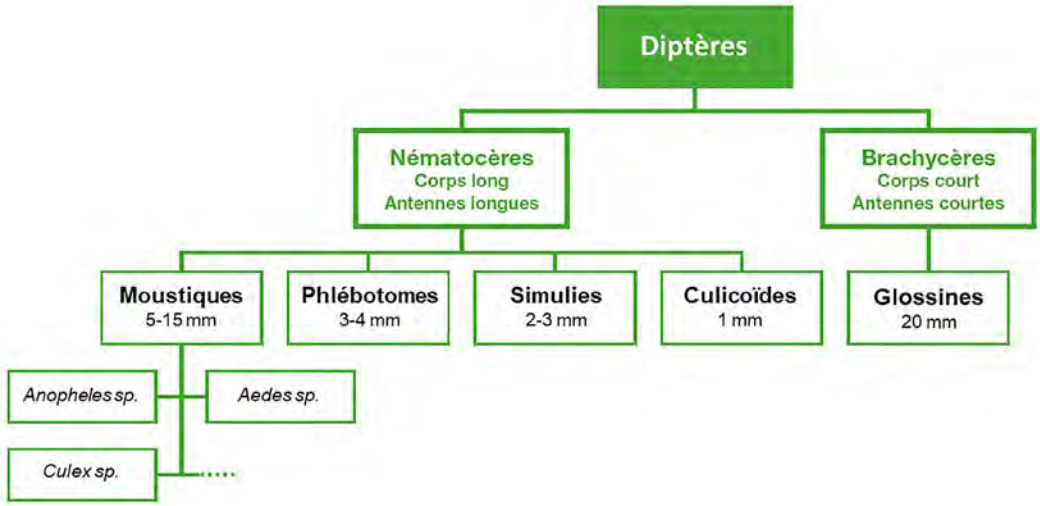


Figure 2. Classification simplifiée des principaux diptères hématophages



- Cette définition différencie les vecteurs des :
  - transporteurs mécaniques chez qui il n'y a pas d'évolution biologique de l'agent pathogène (mouches, blattes) ;
  - animaux nuisants gênant l'activité humaine par leur développement (myiases), leur activité, l'effet irritant de leurs piqûres (moustiques, aoûtats) ou leur venin (araignées, scorpions, hyménoptères, chenilles, voir le chapitre « Envenimations ») ;
  - hôtes intermédiaires permettant une évolution de l'agent pathogène avec ou sans multiplication, sans le prélever ou le transmettre activement comme les vecteurs. Ils sont nécessaires à la poursuite du cycle (exemple : bulins et planorbes, hôtes intermédiaires au cours des bilharzioses, cyclops, hôte intermédiaire au cours de la dracunculose) ou facultatifs (exemple : rats et gastropodes, hôtes intermédiaires d'*Angiostrongylus cantonensis* responsable de la méningite à éosinophiles). Les hôtes intermédiaires ne sont pas hématophages et sont infectés passivement.
- Les vecteurs peuvent parfois être le réservoir du microorganisme : organisme assurant la pérennité de l'agent pathogène entre les périodes de transmission (exemple : tiques réservoirs de Borrelia ou de certaines rickettsies). La répartition des vecteurs conditionne celle des maladies dont il assure la transmission.
- Les helminthoses et les protozooses intestinales dont les stades larvaires passent obligatoirement par le sol ou l'eau (ankylostomes, anguillules, ascaris, schistosomes) ou par un animal (cestodoses) ne sont pas des maladies vectorielles mais des maladies à transmission orale.

2. Maladies vectorielles

- Dans les régions tropicales et sub-tropicales, de nombreuses infections bactériennes, virales ou parasitaires sont obligatoirement transmises par des vecteurs (tableau 1).
- De nombreuses maladies vectorielles sont des zoonoses pouvant toucher l'homme et les animaux (fièvre jaune, peste, leishmanioses), tandis que d'autres sont strictement humaines (paludisme, dengue). La fièvre jaune (FJ) est une maladie vectorielle comme toutes les arboviroses, initialement d'origine zoonotique (FJ selvatique, FJ rurale) pouvant secondairement ne se transmettre qu'entre humains (FJ urbaine).

Tableau 1. Principales maladies vectorielles tropicales

Vecteur		Agent pathogène	Maladie
Anoploures	Poux	*Rickettsia prowasekii*	Typhus exanthématique
		Bartonella quintana	Fièvre des tranchées
		Borrelia recurrentis	Fièvre récurrente cosmopolite
Siphonaptères	Puces	*Yersinia pestis*	Peste
		Rickettsia felis	Fièvre boutonneuse à puce
		Rickettsia typhi	Typhus murin
Hétéroptères	Réduves	*Trypanosoma cruzi*	Maladie de Chagas (trypanosomose américaine)
Acariens	Tiques	*Borrelia* sp.	Fièvre récurrente à tique
		Arbovirus*	Arboviroses : méningo-encéphalites, fièvres hémorragiques, fièvres algiques
		Rickettsia conorii	Fièvre boutonneuse méditerranéenne
		Rickettsia africæ	Fièvre à tique africaine
		Nombreuses *Rickettsia* sp.	Fièvres boutonneuses
		Borrelia burgdorferi	Maladie de Lyme
		Ehrlichia sp., *Anaplasma* sp.	Ehrlichiose, anaplasmose
		Babesia sp.	Fièvre et anémie hémolytique
	Trombiculidés	*Orientia tsutsugamushi*	Typhus des broussailles

Tableau 1. Principales maladies vectorielles tropicales			
Vecteur		**Agent pathogène**	**Maladie**
Diptères	Anophèles	*Plasmodium* sp.	Paludisme
		Wuchereria bancrofti	Filariose lymphatique
		Arbovirus*	O'nyong nyong virus
	Aedes	Virus amaril*	Fièvre jaune*
		Virus de la dengue 1 2 3 4*	Dengue*
		Arbovirus*	Exemple : Chikungunya, Zika, Dengue
		Wuchereria bancrofti	Filariose lymphatique
	Culex	*Wuchereria bancrofti*	Filariose lymphatique
		Arbovirus*	Exemple : encéphalite japonaise
	Simulies	*Onchocerca volvulus*	Onchocercose
	Taon chrysops	Filaire *Loa Loa*	Filariose à *Loa Loa* (Loaose)
	Glossines (mouches tsé-tsé)	*Trypanosoma brucei*	Maladie du sommeil (trypanosomose africaine)
	Phlébotomes	*Leishmania* sp.	Leishmanioses
		Bartonella baciliformis	Bartonellose (Verruga)
		Arbovirus*	Exemple : Toscana virus, Oroya virus, pappataci virus

* Voir le tableau des principales arboviroses tropicales au chapitre « Arboviroses »).

2.1. Cycle infectieux faisant intervenir un vecteur

- **Le vecteur** s'infecte par le sang du vertébré lors de la piqûre (solénophages avec trompe piquante : moustiques, puces, poux, réduves) ou par le sang, la peau, ou la lymphe lors de la morsure (telmophages dilacérant les tissus : taons, phlébotomes, tiques).
- Une forte concentration de l'agent pathogène chez le vertébré est nécessaire afin que le vecteur hématophage puisse assurer sa transmission (virémie, bactériémie, parasitémie). Les hôtes chez qui cette concentration est élevée sont « amplificateurs » (comme les chevaux dans le cas de la fièvre West Nile). Une faible concentration ne permet pas une transmission suffisante, il s'agit alors d'une « impasse » de transmission.
- **L'agent pathogène** subit un cycle chez le vecteur dans les cellules épithéliales, le système nerveux central ou le tube digestif puis les glandes salivaires (ex. : sporozoïtes infectants dans le cas du paludisme) :
  - avec simple maturation : évolution en larves L1, L2 et L3 infectantes des filaires ;
  - avec simple multiplication : bactéries, virus ;
  - avec maturation et multiplication : Plasmodium du paludisme.

  Le passage de l'agent pathogène dans le vecteur peut faciliter son évolution en permettant des recombinaisons ou des réassortiments de gènes.
- **Le vertébré** est contaminé par l'agent pathogène inoculé par la salive du vecteur (arbovirus, *Plasmodium*, rickettsies), par dépôt sur la peau à l'occasion d'un repas de sang (microfilaires, *Borrelia*), par les déjections (rickettsies, trypanosomose américaine) ou par l'écrasement du vecteur sur la peau (*Borrelia recurrentis*). La salive facilite l'établissement de l'infection. L'agent pathogène doit se répliquer chez l'hôte vertébré en surmontant ses

défenses immunologiques jusqu'à un stade infectieux pour le vecteur et il doit se trouver localisé dans le sang ou dans la peau du vertébré.

2.2. Facteurs influençant les cycles vectoriels

- Les maladies vectorielles peuvent n'avoir qu'un type de vecteur (anophèle transmettant le paludisme) ou plusieurs vecteurs (*Aedes* et Culex assurent la transmission de la fièvre de la vallée du Rift mais aussi accessoirement simulies, culicoïdes et anophèles) de compétences à la transmission variable.
- Pour chacune de ces pathologies, la connaissance des modes de vie des différents hôtes et de leurs relations avec les vecteurs est à la base de la compréhension des cycles de transmission et donc de l'élaboration des mesures de contrôle.
- Ces cycles évoluent dans le temps et dépendent du milieu géographique, climatique et écologique, des activités humaines et de la génétique (figures 3 et 4).

Figure 3. Cycle vectoriel

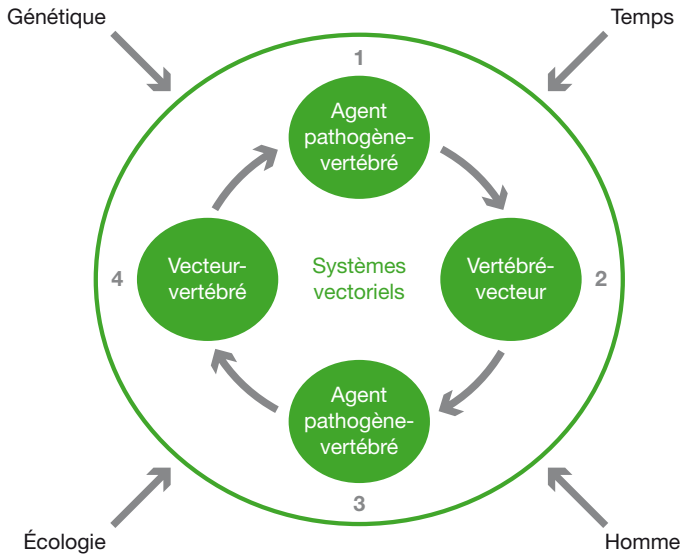
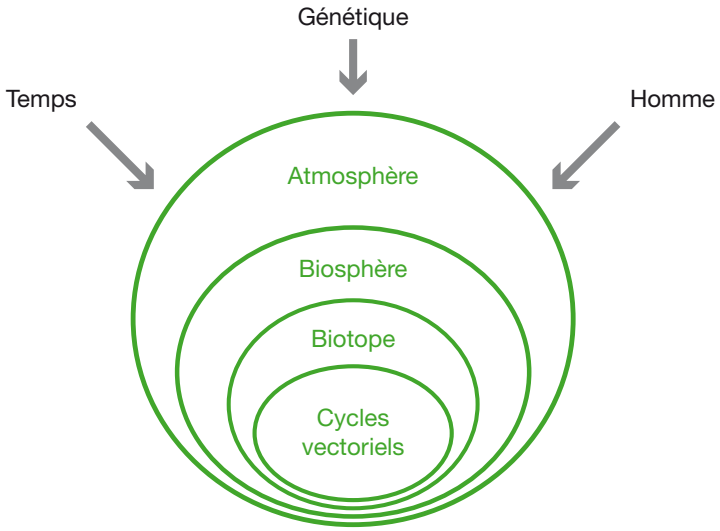


Figure 4. Interactions des cycles vectoriels avec le milieu



3. Apport de l'entomologie médicale

3.1. Définition

Cette discipline étudie :
- la taxonomie, la biologie, la physiologie, l'écologie, le comportement et la dynamique des arthopodes vecteurs ;
- les interactions parasite-vecteur ;
- les stratégies de lutte antivectorielle et les mécanismes de résistance des vecteurs aux insecticides.

Elle est donc indispensable à la compréhension de l'épidémiologie et de la physiopathologie de la maladie transmise (l'aire de répartition de la maladie dépend de celle des vecteurs) afin de prévoir sa survenue, son intensité, son évolution (surveillance et alerte épidémiologique) et de guider la lutte antivectorielle.

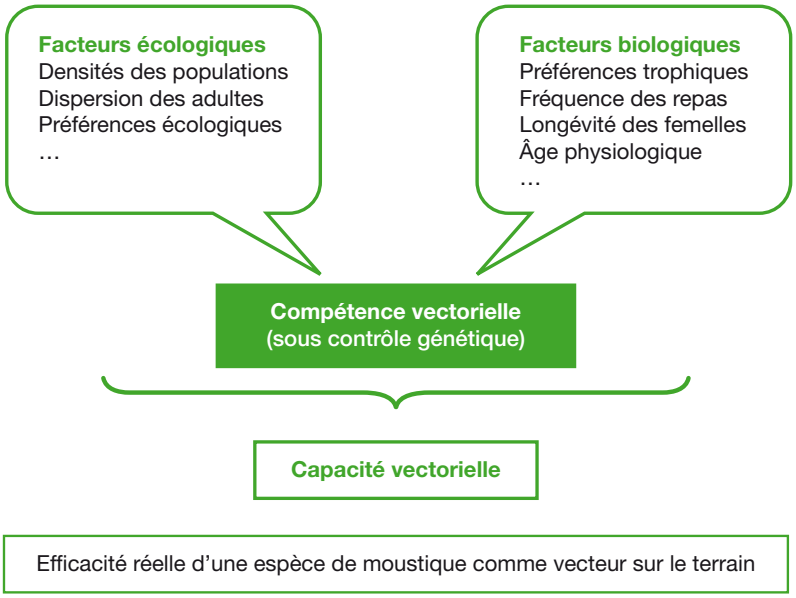
3.2. Principales variables concernant la biologie du vecteur

Les captures de vecteurs sur les vertébrés ou le piégeage ainsi que leur élevage en insectarium permettent l'observation de ces variables :
- volume de population et proportion de cette population infectée en fonction des saisons (sèche, mousson) et des épidémies ;
- préférences écologiques (lieux de ponte, habitat forestier, en forêt galerie, rural, urbain…) ;
- dispersion (pouvoir de vol, transports passifs de larves ou d'imago…) ;
- préférences trophiques (anthropophilie, zoophilie…) ;
- endophilie ou exophilie, endophagie ou exophagie (guide la lutte antivectorielle…) ;
- comportement alimentaire (diurne, nocturne…) ;
- fréquence des repas (nombre de piqûres potentiellement infestantes…) ;
- longévité des femelles (conditionnant la transmission après la fin des saisons de pluie…) évaluée par le taux de parturité ;
- sensibilité à l'infection par l'agent pathogène (réduction d'activité, de la longévité…) ;
- durée du cycle gonotrophique influencée par la température ambiante (conditionnant la durée d'incubation extrinsèque…) ;
- âge physiologique des adultes ;
- possibilité de transmission verticale, trans-ovarienne, de l'agent pathogène (permettant son maintien en saison sèche…) ;
- taux d'infectivité (souvent faible mais compensé par un volume important de la population vectorielle…) : recherche de l'agent pathogène dans les glandes salivaires, nombre de piqûres infectantes ;
- mutations modifiant les variables précédentes et conditionnant la résistance aux insecticides.

L'utilisation d'outils moléculaires permet une analyse rapide et spécifique des caractères du vecteur sur un grand nombre d'individus.

Ces variables permettent de définir :
- la compétence vectorielle : habilité innée d'un vecteur à acquérir un pathogène et à pouvoir le transmettre à un autre hôte sensible ;
- la capacité vectorielle : un des facteurs permettant de définir le nombre de nouveau cas à partir d'un seul lors d'une épidémie (risque de transmission et de dissémination du pathogène lors d'une épidémie) (figure 5).

Figure 5. Compétence et capacité vectorielles



Ces variables entomologiques sont complétées par :
- les observations concernant les principaux facteurs intervenant dans la vie des vecteurs : température, pluviométrie, nature et relief du sol, végétation, disponibilité en proies, capacité plus ou moins grande à transmettre un pathogène… ;
- les données concernant l'agent pathogène : durée de la présence dans le sang du vertébré, adaptation au vecteur et à l'hôte (mutations permettant l'adaptation à un nouvel hôte…) ;
- la réceptivité du vertébré (statut immunitaire…).

4. Lutte antivectorielle

4.1. Insecticides (tableau 2)

- Ils agissent principalement :
  - sur le système nerveux des vecteurs en inhibant l'acéthylcholinestérase des synapses (organophosphorés et carbamates) ;
  - en bloquant le fonctionnement des canaux sodium voltage-dépendant de la transmission de l'influx nerveux (organochlorés, pyréthrinoïdes).
- Certains insecticides sont aussi partiellement répulsifs (perméthrine) et certains répulsifs sont aussi partiellement insecticides (DEET).
- La résistance des vecteurs aux insecticides est génétique et fait intervenir des mécanismes divers (détoxification enzymatique, modification de cible). Elle est favorisée par l'utilisation agricole de pesticides de mêmes familles. Elle se transmet de génération en génération et elle est retardée par l'utilisation alternée de produits ayant des mécanismes d'action différents. Les outils moléculaires permettent de l'évaluer rapidement (mutation *Kdr* Leu-Phe pour les pyréthrinoïdes, mutation G119S pour la résistance croisée aux carbamates et aux organophosphorés).

Tableau 2. Principaux insecticides et répulsifs		
Famille	**Insecticides**	**Activité/toxicité/résistances**
Pyréthrinoïdes de synthèse	Perméthrine, deltaméthrine…	Dérivés du pyrèthre naturel Récents, généralement encore efficaces mais résistance des anophèles apparues en Côte d'Ivoire au début des années 90 Stables et rémanents, biodégradables Peu toxiques à faible dose pour les mammifères Toxiques pour les poissons Utilisés aussi contre les ectoparasitoses
Carbamates	Propoxur (Baygon®)	Assez toxiques. Usage domestique contre moustiques, mouches, blattes
Organophosphorés	Téméphos (Abate®)	Larvicide de référence
	Malathion Primiphos-méthyl	Ne s'accumulent pas mais très toxiques pour les mammifères (abandon de l'usage du Malathion, classé comme cancérogène probable par l'OMS en 2015). Résistance des anophèles apparue en Afrique en 1983
Organochlorés	DDT, dieldrine, lindane (HCH)	Produits les plus anciens, rémanents, bon marché mais toxiques, s'accumulant dans la chaîne alimentaire, en cours d'abandon. Résistances des anophèles au Nigeria dès 1954
Toxines de bactéries	Toxines de *Bacillus thuringiensis, B. sphaericus*	Peu sélectionnant de résistances (plusieurs toxines). Utilisées comme larvicides. Coûteuses
Répulsifs	- Diméthylphtalate (DMP) - Ethyl hexanediol diéthyl toluamide (DEET) - Ethyl butyl acetyl amino propianate (IR 3535) - Picaridine/Icaridine ou Hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylate (KBR 3023) - P-menthane diol ou citriodiol (PMD)	Utilisation individuelle temporaire (professions exposées, voyageurs, épidémies) Dosage et nombre d'applications réduit chez l'enfant et la femme enceinte Peu de données sur la toxicité *Voir les recommandations de bonne pratique SMV SFP 2010 dans la liste des sites web recommandés*

4.2. Protection personnelle

- Utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréhrinoïde à longue durée d'action (long lasting net), efficaces contre les vecteurs endophiles à activité nocturne ; l'effet « knock down » (le vecteur est assommé – mais pas forcément tué - par le produit et cela peut entrainer, dans certaines conditions, une surestimation de l'efficacité du produit testé) est dû à la toxicité directe du pyréthrinoïde sur le vecteur s'additionnant à un effet répulsif pour la perméthrine et à la barrière mécanique des mailles de la moustiquaire ; les moustiquaires imprégnées ont aussi un « effet de masse » , lorsque leur usage est généralisé au sein d'une communauté, protégeant ainsi la collectivité ;

- utilisation de moustiquaires imprégnés de pyréthrinoïdes ;
- utilisation individuelle de spray insecticide (voir 3.2) ;
- utilisation de plaquettes imprégnées d'insecticide et fumigation d'insecticides d'action seulement locale ; les serpentins n'ont jamais fait la preuve de leur protection contre les vecteurs et peuvent être toxiques (ne pas y exposer les enfants en bas âge et les personnes ayant une pathologie respiratoire) ;
- application de répulsifs sur la peau à base de DEET (concentration efficace pour les anophèles : 30-50 %), d'IR 3535 (c.e. : 20-35 %), de picaridine ou de citriodiol (c.e. : 20-30 %), d'éthylhexanediol (EHD) ou de diméthylphtalate (DMP) (tableau 2) :

  Critères de choix des répulsifs :
  - non allergisants, non irritants,
  - non toxiques chez la femme enceinte ou allaitante et le jeune enfant aux doses recommandées sur ces terrains (tableau 3),
  - activité répulsive persistant plusieurs heures,
  - efficacité sur plusieurs espèces d'arthropodes,
  - efficacité en condition expérimentale et sur le terrain,
  - imprégnation des vêtements d'insecticide rémanent.

Chez les voyageurs allant dans les pays tropicaux, la protection personnelle est la principale mesure antivectorielle recommandée, associée à la chimioprophylaxie du paludisme en zones d'endémie (tableau 4).

Contrairement aux idées reçues, les dispositifs suivant n'ont jamais démontré d'efficacité satisfaisante contre les vecteurs :
- les bracelets anti-insectes pour se protéger des moustiques et des tiques ;
- les huiles essentielles ;
- les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide.

Photo 14. A : Le piège BG, comportant un appât mimant l'odeur humaine et un apport de C02 (Crédits : Pierre-Olivier Maquart)

Photo 14. B : Le piège lumineux, appaté avec du CO2. (Crédits : Pierre-Olivier Maquart)

Photo 15. Piège Nzi permettant de capturer les mouches glossine (Crédits : Loïc Epelboin)

Tableau 3. Recommandations de bonne pratique des répulsifs chez l'enfant
(SMV - SFP 2010 texte court. Voir 1 et 2 sur le site web recommandé pour le chapitre)

Âge	Nb max d'applications par jour	DEET*[1]	Picaridine	Citriodiol	IR3535[2]
6 mois-âge de la marche	1	10-30 %		25 %	20 %
Âge de la marche - 24 mois	2	10-30 %		25 %	20 %
24 mois - 12 ans	2	20-30 %	25 %	25 %	20-35 %
> 12 ans	3	20-50 %	25 %	25 %	20-35 %

* En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30 %

Tableau 4. Protection personnelle antivectorielle chez le voyageur
Utilisation de moustiquaire de lit imprégnée : - achat avant le départ de moustiquaire pré imprégnée d'insecticide lors de la fabrication - ou utilisation sur place de moustiquaires imprégnées distribuées par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme - ou imprégnation/réimprégnation de moustiquaires standard par un kit de pyréthrinoïde
Utilisation de répulsifs (voir le lien Recommandations SMV SFP 2010 en fin de chapitre)
Port de vêtements couvrants amples et de couleur claire
Port de vêtements imprégnés de perméthrine à la fabrication ou par des kits d'imprégnation/réimprégnation par trempage ou aérosol résistant à plusieurs lavages
Imprégnation des bâches et toiles de tentes de camping par de la perméthrine
Utilisation d'aérosols insecticides dans les chambres aux ouvertures munies de grillage anti-insectes ou climatisées

4.3. Lutte collective

- Lutte chimique : pulvérisation d'insecticides sur les gîtes terrestres et épandage de larvicides dans l'eau (tableau 2).
- Lutte mécanique : piégeage des insectes avec ou sans insecticides, suppression mécanique des gîtes larvaires (moustiques).
- Lutte biologique respectant la chaîne alimentaire : utilisation de poissons ou de crustacés larvivores, de bactéries (*Bacillus thuringiensis*), de virus (Baculovirus) tuant les larves ou les vecteurs ou bien de champignons attaquant ces insectes.
- Lutte par la Technique de l'Insecte Stérile, consistant à élever en masse, puis relacher, des mâles stériles. Les mâles stérilisés une fois relachés s'accoupleront avec des femelles sauvages, leur donneront du sperme non-viable, induisant une ponte stérile.
- Lutte intégrée associant plusieurs des méthodes précédentes.
- Lutte génétique par le lâcher d'insectes génétiquement modifiés (gènes stérilisants, vaccinants, induisant l'aptérisme, etc...).
- Lutte par stérilisation induite par une incompatibilité cytoplasmique suite à l'ajout d'une bactérie endosymbiotique du genre Wolbachia

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs. OMS. Guide de l'Instructeur :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68376/WHO_CDS_CPE_SMT_2002.18_Rev.1_PartieII.pdf?sequence=2

Guide du stagiaire :
http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CPE_SMT_2002.18_Rev.1_PartieI.pdf

Utilisation mondiale des insecticides pour le contrôle des maladies vectorielles. OMS 2007 :
http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_CDS_NTD_WHOPES_GCDPP_2007.2_eng.pdf

Protection personnelle antivectorielle. Recommandations de Bonne Pratique. 2010 SMV SFP.

Texte court :
http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf

WHO pesticide evaluation scheme (WHOPES) :
https://apps.who.int/iris/handle/10665/66884

Santé mondiale. Maladies tropicales négligées

1. Santé mondiale

La santé mondiale : une nouvelle façon d'appréhender les enjeux internationaux de la santé

L'approche « santé mondiale » a pris une importance croissante depuis le début du XXIeme siècle. Cette nouvelle conception de la santé, liée à la mondialisation des échanges et des pratiques, part d'un triple constat : 1) les problèmes de santé se diffusent aujourd'hui bien au-delà des frontières des pays qui les ont vus émerger, 2) les déterminants de la santé (climat, pollution, alimentation, etc.) sont désormais profondément transnationaux, et 3) les États sont dans l'incapacité de réguler seuls ces problèmes de santé, ils doivent donc avoir une approche coordonnée et travailler avec l'ensemble des parties prenantes. Considérée comme un bien public mondial, la santé appelle donc désormais à des solutions collectives, pensées et organisées au plan mondial.

Le paysage international de la santé mondial a énormément évolué depuis 20 ans :

- **Diversification des sources internationales de financement.**

Si les principaux bailleurs de la santé mondiale restent les États-Unis, le Canada, l'Allemagne, la France ou la Grande Bretagne, de nouveaux donateurs ont émergé. Ils peuvent être d'autres États (notamment Chine, Qatar, Corée du sud) mais aussi des banques de développement, des organisations régionales (notamment « sud-sud », comme l'Organisation ouest africaine pour la santé – OOAS, ou encore l'initiative intergouvernementale amazonienne), des acteurs économiques ou des organisations philanthropiques.

- **Accords sur quelques principes pour renforcer l'efficacité de l'aide.**

Les politiques de coopération internationales en santé sont censées respecter certains principes, notamment listés dans la Déclaration de Paris sur l'efficacité de l'aide (2005) rédigée sous l'égide de l'OCDE. Ces principes sont l'appropriation (s'assurer que ce sont bien les pays bénéficiaires de l'aide qui définissent leurs propres stratégies), l'alignement (les pays donneurs doivent s'aligner sur les stratégies nationales des pays dans lesquels ils interviennent), l'harmonisation (les pays donneurs se concertent, simplifient les procédures et partagent l'information pour éviter les doublons), la gestion axée sur les résultats (une attention accrue est portée à l'efficacité et à l'efficience des interventions) et la coresponsabilité (des bailleurs et des pays partenaires) dans l'atteinte des résultats.

- **Reconnaissance du rôle crucial de l'investissement domestique** dans la réponse aux enjeux sanitaires.

Si la Déclaration d'Abuja de 2001 engageait les gouvernements africains à consacrer jusqu'à 15 % de leur budget à la santé, Seuls l'Afrique du sud et le Rwanda atteignaient cet objectif en 2019.

- **Approche plus systémique des enjeux sanitaires, incarnée par l'agenda 2030 et la définition des Objectifs du développement durable (ODD).**

La communauté internationale s'est fixée, en 2015, 17 Objectifs de développement durable (ODD), à atteindre d'ici 2030, avec l'idée que des liens forts et interdépendants existent entre les différents secteurs (santé, éducation, agriculture, économie, etc.). Une décision prise dans un secteur peut avoir des répercussions sur tous les autres objectifs. L'ODD numéro 3, par exemple, qui est spécifiquement dédié à la santé, est particulièrement lié à l'éducation, à l'agriculture, au changement climatique, à la croissance économique ou encore à l'égalité entre les femmes et les hommes. A l'opposé des Objectifs du millénaire pour le développement (OMD) qui les ont précédés, les ODD engagent à la fois les pays à revenus limités et les pays riches, qui ont également des cibles à atteindre pour leur propre développement, y compris dans le domaine de la santé.

- **Émergence de nouveaux acteurs sur la scène internationale.**

Ces acteurs, qui participent désormais à la gouvernance de la santé mondiale, au côté des États, sont notamment issus du secteur privé : les associations bien sûr, mais aussi les acteurs marchands et les fondations. La Fondation Bill et Melinda Gates joue en particulier un rôle important. Ses capacités de financement en ont fait un bailleur central, finançant à la fois les agences des Nations Unies (elle est notamment le deuxième financeur de l'OMS en 2021), de grandes universités (Harvard, Columbia, Imperial College notamment), des instituts de recherche, des *think tank*, des médias, des entreprises ou encore des ONG investies dans le domaine de la san-

té. Cette omniprésence et la capacité d'influence de la Fondation Gates posent évidemment question, en termes de dépendance, d'approche (culture très axée « marché »), et de transparence.

• Dépassement du multilatéralisme de type « onusien »

Avec la création de trois grandes initiatives en santé mondiale : l'Alliance du vaccin Gavi (en 2000), le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (en 2002), et Unitaid (en 2006). Intégrant au sein de leurs conseils d'administrations des représentants des ONG, des personnes touchées, des entreprises, ou des fondations, ces trois « partenariats public-privé » marquent clairement une nouvelle dynamique des politiques sanitaires internationales. Elles ont aussi été l'occasion de mettre en place des « financements innovants » additionnels : taxe de solidarité sur le prix des billets d'avion (pour Unitaid) partenariats avec de grandes marques dans le cadre d'un programme (Red) sous le leadership du chanteur Bono (Fonds mondial) ou fonds de contrepartie et émissions d'obligation sur les marchés des capitaux (Gavi).

Le rôle de l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**) est central, notamment en termes de leadership, d'orientation des programmes de recherche, de définition de normes et de standards internationaux ou encore de coordination de la réponse aux crises sanitaires. Les enjeux pour les années à venir sont nombreux, à la fois politiques et financiers, les États membres ne donnant à l'OMS ni les moyens financiers, ni le pouvoir suffisants pour assurer réellement sa mission face aux risques sanitaires globaux.

Si les questions sanitaires étaient jusqu'alors essentiellement discutées entre États, au sein de l'OMS, la gouvernance de la santé mondiale associe aujourd'hui de nouveaux acteurs, dont les mandats et les fonctionnements sont très différents. Cette fragmentation pose des questions évidentes de coordination, surtout à l'heure de la mise en évidence de **trois enjeux collectifs**, révélés par la crise Covid : la gestion des crises sanitaires internationales, l'accès pour tous aux produits de santé et les questions One Health

- Suite à l'épidémie de SRAS de 2005, les États membres de l'OMS ont révisé le **règlement sanitaire international (RSI)**, dans lequel ils s'engagent à « prévenir la propagation internationale des maladies […] et à y réagir par une action de santé publique proportionnée », notamment par la mise en place de systèmes de surveillance et par la remontée à l'OMS de tout évènement sanitaire potentiellement dangereux pour la communauté internationale, comme par exemple la détection des premiers cas d'une maladie infectieuse. La gestion des dernières grandes épidémies (grippe, SRAS, H1N1, Ebola, Zika et bien sûr Covid) a clairement démontré le caractère central et complexe de la coopération internationale pour gérer ces crises.
- La question de **l'accès aux médicaments** est également un enjeu central de la gouvernance mondiale de la santé, pour garantir un accès universel et rapide à des produits de santé de qualité, incluant des thérapies innovantes, à un prix abordable, y compris dans les pays les plus pauvres.
- Enfin, les risques liés au changement climatique, comme la multiplication des zoonoses, maladies infectieuses humaines transmises par les animaux, appellent à une approche ***One health***, intégrant davantage la santé humaine, la santé animale et les questions environnementales.

Ces nouveaux défis bousculent la communauté internationale et interrogent le paysage institutionnel de la santé mondiale.

2. Principaux acteurs

Les États

La plupart des pays à revenus limités ont développé des programmes nationaux de lutte contre les maladies infectieuses avec l'appui d'organismes internationaux, d'ONG et de centres de référence nationaux, régionaux ou internationaux : Programme National Lutte contre le sida (PNLS), Initiatives nationales d'accès au antirétroviraux, Programme National de Lutte contre les IST (souvent lié au PNLS), Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Programme Elargi de Vaccination (PEV) (dorénavant appelés Programmes Nationaux de Vaccination) et selon l'épidémiologie locale, programmes de lutte contre la maladies du sommeil, la maladie de Chagas, les hépatites, la bilharziose, les filarioses, les distomatoses, l'ulcère de Buruli, etc.

Les principales difficultés de ces programmes concernent la pérennité de leur financement et le caractère « vertical » de leurs interventions, généralement trop peu intégrées aux autres programmes ou activités du système de santé du pays.

Ces programmes nationaux s'appuient sur des laboratoires nationaux dont certains sont des centres collaborateurs de l'OMS et des services de santé publique capables d'assurer la surveillance, l'alerte et la réponse face aux épidémies (méningite, choléra, arboviroses, etc.).

Certains États à revenus élevés ont des programmes internationaux en santé particulièrement importants en termes de volume financier. Leurs interventions passent notamment par des dispositifs d'aide au développement. On peut notamment citer les États-Unis/ l'USAID, l'Allemagne/GIZ, le Royaume Uni/FCDO ex DFID, le Canada, l'Australie, la Chine, la Norvège, la Suède, etc.

Les pays de l'OCDE se sont engagés, en 1970, à consacrer 0,7 % de leur revenu national brut à l'aide au développement. Seuls six pays atteignent cet objectif en 2020 : le Luxembourg, la Norvège, la Suède, le Danemark, le Royaume uni et l'Allemagne.

Plus spécifiquement, le gouvernement français a deux opérateurs impliqués dans le domaine de la santé : l'Agence Française de développement (AFD), avec sa division Santé et protection sociale, et Expertise France (EF) avec son département Santé, dans lequel se trouve notamment l'Initiative, dispositif d'assistance technique spécialisé sur le sida, la tuberculose et le paludisme, lié au Fonds mondial. L'initiative mobilise de l'expertise court-terme et finance des projets par le biais d'appels à projets réguliers. On notera aussi la présence de la filiale « APHP international » créée en 2016 par l'APHP (Assistance publique / Hôpitaux de Paris), en charge de l'exportation du savoir-faire français en matière d'activité hospitalière.

Les organisations internationales

Plusieurs agences des Nations Unies sont impliquées sur la santé, par lesquelles on peut notamment citer :

- L'OMS, avec par exemple TDR, le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, en partenariat avec Unicef, le PNUD et la banque mondiale, le projet spécial élargi pour l'élimination des maladies tropicales négligées (ESPEN), lancé en mai 2016 à la suite du Programme Africain de Lutte contre l'Onchocercose (APOC) ou encore le Programme mondial de lutte contre la lèpre.
- L'ONUSIDA, partenariat regroupant plusieurs agences onusiennes pour un accès universel à la prévention, au traitement, aux soins et à l'appui en matière de VIH.
- L'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE, ex-Office International des Épizooties) est chargée depuis 2003 d'améliorer la santé animale dans le monde et participe ainsi à la lutte contre les zoonoses pouvant toucher l'homme.

Plusieurs Partenariats public-privé jouent également un rôle important :

- Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.
- Gavi (Global Access for Vaccination and Immunisation, dorénavant l'Alliance du Vaccin) pour renforcer l'accès aux vaccins dans les pays à revenus limités.
- Unitaid, dont le mandat est d'améliorer l'accès à des solutions innovantes dans les pays à revenus limités ou intermédiaires pour prévenir, diagnostiquer et traiter à la fois le VIH/sida, le paludisme et la tuberculose, mais aussi les co-infections et comorbidités liées au VIH, comme le cancer du col de l'utérus et l'hépatite C par exemple
- DNDI (Drugs for Neglected Diseases Initiative) travaille sur le développement de traitements contre les « maladies négligées » (leishmanioses, maladie du sommeil, maladie de Chagas), le paludisme et récemment le sida pédiatrique et les filarioses.
- L'Initiative « Roll Back Malaria », plateforme mondiale de coordination des actions en faveur d'un monde sans paludisme.
- Le Partenariat Stop TB joue un rôle de coordination de l'ensemble des acteurs impliqués dans le domaine de la tuberculose.
- Find (Foundation for Innovative New Diagnostics) travaille sur le développement de nouvelles technologies en matière de diagnostic

La Banque mondiale est également impliquée.

Les associations

De nombreuses associations (des pays à revenus limités comme des pays à revenus élevés) sont également actives. On peut bien sûr citer les plus connues d'entre elles, comme Médecins sans frontières ou la Croix-Rouge, mais également Solthis, Coalition Plus, le Réseau d'accès aux médicaments essentiels (RAME), Enda Santé (Sénégal), etc.

Les acteurs du secteur privé et les Fondations

Parmi les Fondations, on peut évidemment citer la Fondation Bill et Melinda Gates, mais également la fondation anglaise Wellcome Trust, qui soutient des travaux de formation et de recherche concernant les infections tropicales, la Fondation Mérieux appuyant le développement des laboratoires de biologie en Afrique, ou encore la Fondation Oswaldo Cruz du Brésil, impliquée dans la lutte contre le paludisme, la maladie de Chagas et la fièvre jaune.

Les acteurs de la recherche

Parmi lesquels on peut par exemple citer des Laboratoires de recherche comme le Malaria Research and Training Center (MRTC) de Bamako ou l'Université Mahidol de Bangkok, qui travaillent tous deux sur la détection des résistances et la mise au point de nouvelles molécules et de vaccins antipaludiques.

On peut citer également en Afrique l'Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC) de Yaoundé ou le programme PAC-CI d'Abidjan.

La France a mis en place trois grands réseaux de recherche à l'international :

- le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), présent dans 25 pays sur tous les continents, dédié aux maladies infectieuses
- le réseau de l'IRD (Institut de recherche et développement,) dont certaines unités de recherche sont dédiées au VIH-sida, aux maladies vectorielles, ou encore aux infections tropicales de la mère et de l'enfant
- le réseau de l'Agence Nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales | Maladies infectieuses émergentes (ANRS | MIE), agence autonome de l'Inserm créée le 1er janvier 2021, en continuité de l'ANRS, pour animer, évaluer, coordonner et financer la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose et les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes (notamment les infections respiratoires émergentes, dont la Covid-19, les fièvres hémorragiques virales et les arboviroses).

Un think tank produit régulièrement des analyses sur les enjeux sanitaires globaux, Santé mondiale 2030.

La **surveillance des maladies infectieuses** épidémiques tropicales et leur diagnostic en urgence reposait largement jusqu'alors sur les compétences en microbiologie et en épidémiologie des Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) du ministère de la santé américain et des centres de référence de l'Institut Pasteur. Un Centre de prévention et de contrôle des maladies de l'Union africaine (Africa CDC) a été créé par l'Union africaine en janvier 2017 pour soutenir les initiatives de santé publique des États membres et renforcer la capacité de leurs institutions de santé publique à détecter, prévenir, contrôler et répondre rapidement et efficacement aux menaces de maladies.

Les **instituts de Médecine tropicale** comme la Liverpool School of Tropical Medecine, la London School of Tropical Medicine and Hygiene, l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, l'Institut tropical et de santé publique Suisse, l'Institut d'Épidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale (IENT) de Limoges, l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée (IMEA) de Paris, l'Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement (ISPED) de Bordeaux, ont des programmes de formation et de recherche concernant les infections tropicales dans leurs sites européens mais aussi au niveau des sites correspondants dans les pays tropicaux.

3. Maladies tropicales négligées

3.1. Définition

Les Maladies Tropicales Négligées (MTN) sont des maladies le plus souvent transmissibles (à l'exception des morsures de serpent et envenimations) touchant principalement les populations les plus pauvres du monde, n'ayant pas ou peu accès aux moyens de prévention, de diagnostic ou de traitement. Avec 1,6 milliard de personnes concernées par au moins une MTN, les financements globaux pour ces maladies représentaient pourtant encore il y a peu moins de 1% du financement mondial pour la santé. Cela était en parti expliqué par un appui privilégié à la lutte contre les trois grandes maladies que sont le VIH/sida, le paludisme et la tuberculose ; mais aussi, à la nécessaire lutte contre certaines maladies émergentes telles qu'Ebola et certaines maladies non transmissibles de la transition épidémiologique dans beaucoup de pays du Sud.

Émergence du concept et caractéristiques

Afin de lutter contre ce déséquilibre, le concept de MTN est apparu lors d'une réunion de travail organisé par l'OMS à Berlin en 2003. Des caractéristiques communes à ces maladies ont été mises en avant : elles ont en commun d'être un signe de pauvreté et d'exclusion, de toucher les populations peu visibles avec un faible poids politique, d'être surreprésentées dans les pays du Sud (Figure 1), d'être une source importante de stigmatisation et de discrimination, d'avoir un impact important sur la morbidité et la mortalité, et finalement, d'intéresser peu la recherche.

Liste des MTN

Jusqu'à récemment, l'OMS listait 17 MTN réparties dans 149 pays : (i) virales (dengue, chikungunya, et rage), (ii) bactériennes (trachome, Ulcère de Buruli, pian, et lèpre), et (iii) parasitaires (trypanosomiase Africaine et Américaine, leishmanioses, téniasis et cysticercose, dracunculose, échinococcose, trématodoses d'origine alimentaire, filariose lymphatique, onchocercose, bilharziose, géohelminthiases). Plus récemment, les ectoparasitoses, les chromomycose et autres mycoses (paracoccidioïdomycoses, sporotrichose) et les envenimations par les serpents, ont été ajoutés à la liste des MTN de l'OMS. Les cinq MTN les plus fréquentes sont les géohelminthiases, la bilharziose, la filariose lymphatique, le trachome et l'onchocercose. Il est cependant intéressant de noter qu'au-delà de la liste officielle de l'OMS, certaines maladies peuvent être, ou non, considérées comme des MTN. Ainsi, le CDC ne reconnaît pas le chikungunya et les trématodoses d'origine alimentaire ; et à l'inverse, la revue *Plos Neglected Tropical Diseases*, reconnaît un nombre beaucoup plus important de maladies comme pouvant relever des MTNs, comme la loaose ou la podoconiose, entre autres.

Classification des MTN et stratégie globale de lutte

Les MTN sont divisées en deux groupes. Le premier groupe concerne cinq MTN (filariose lymphatique, onchocercose, trachome, bilharziose, et géohelminthiases) dont la prise en charge repose sur une chimiothérapie préventive, ou habituellement appelée administration massive de médicaments. Le second groupe repose sur la prise en charge innovante et intensifiée des cas. Cette dernière stratégie est particulièrement utile si les outils de contrôle de la maladie sont limités et/ou difficilement applicables à une large échelle. En sus de ces deux grandes stratégies, la lutte contre les MTN repose sur la lutte antivectorielle, l'approvisionnement en eau potable, l'assainissement et l'hygiène de base (WASH), et les services de santé publique vétérinaire. Ces trois dernières stratégies peuvent être combinées différemment pour chacune des MTN.

Fardeau des MTNs

L'évaluation des MTNs est représentée par l'estimation de la perte d'années de vie corrigée du facteur invalidité (AVCI, ou DALYs en anglais). Selon les auteurs qui considèrent ou non certaines maladies comme MTN, le fardeau est estimé entre 27 et 56 millions d'AVCI, ce qui équivaut au fardeau du triptyque VIH/Tuberculose/Paludisme. D'après le *Global Burden of Disease Study*, la mortalité globale annuelle est estimée à 150.000 décès par an. Pour chaque maladie, l'estimation des AVCI, en plus d'un argumentaire scientifique, est un élément clef pour l'inclusion sur la liste de l'OMS. Cette reconnaissance est cruciale, car elle représente le véritable point de départ pour le développement d'appui à la recherche académique mais aussi programmatique dans les pays concernés.

Stratégies de lutte et évolution

L'OMS a édité quatre rapports sur les MTN, définissant des feuilles de route. Si initialement, l'objectif était le contrôle, devant le succès de certains programmes, l'OMS a décidé d'atteindre l'élimination. Pour cela, les programmes de lutte distincts qui existaient pour chaque MTN ont été pour la plupart regroupés pour gagner en efficience. Par ailleurs, un effort supplémentaire a été décidé pour que la lutte contre les MTNs réponde aux Objectif de Développement Durable des Nations Unies (numéros 3, 5, 6, et 17), avec pour conséquence de développer une approche *One Health* pour la lutte des MTNs.

Acteurs et partenaires impliqués

L'OMS joue un rôle prépondérant dans lutte contre les MTNs, puisqu'il finance la majorité des programmes et fixe les recommandations et objectifs. Les différents laboratoires pharmaceutiques, par l'intermédiaire de l'OMS, approvisionne en médicaments les différents programmes de lutte ; dont certains ont mis en place des programmes spécifiques pour ces dons (par exemple l'ivermectine pour la filariose lymphatique et l'onchocercose, fournie par le Programme de Donation du Mectizan ; et l'azithromycine pour le trachome avec l'Initiative Internationale pour le Trachome). Les acteurs académiques, à l'occasion de la Déclaration de Londres de 2012, ont appelé à de nouveaux efforts pour faire progresser la recherche et le développement. Plusieurs entités jouent aussi un

rôle : les fondations (avec en premier lieu la Fondation Bill & Melinda Gates), les ONG, les organisations à but non lucratif, et les compagnies pharmaceutiques. Des partenariats privé-public existent aussi. Citons par exemple le consortium A-WOL pour le développement d'un macrofilaricide ; mais aussi le rôle important du DNDi (*Drugs for Neglected Diseases initiative*) en tant qu'organisation de recherche indépendante à but non lucratif, et *Medicines for Development for Global Health* qui est une compagnie pharmaceutique indépendante australienne. Le consortium pour la lutte anti-vectorielle intégrée (IVCC) est aussi un exemple de mise en commun des forces entre le monde académique, l'OMS, et le monde industriel. Finalement, les forces en présence pour lutter contre les MTN sont essentiellement anglophones ; pour cette raison, il est important de noter qu'un réseau francophone sur ces maladies a été initié afin d'augmenter la visibilité de la France dans cette lutte (https://www.rfmtn.fr).

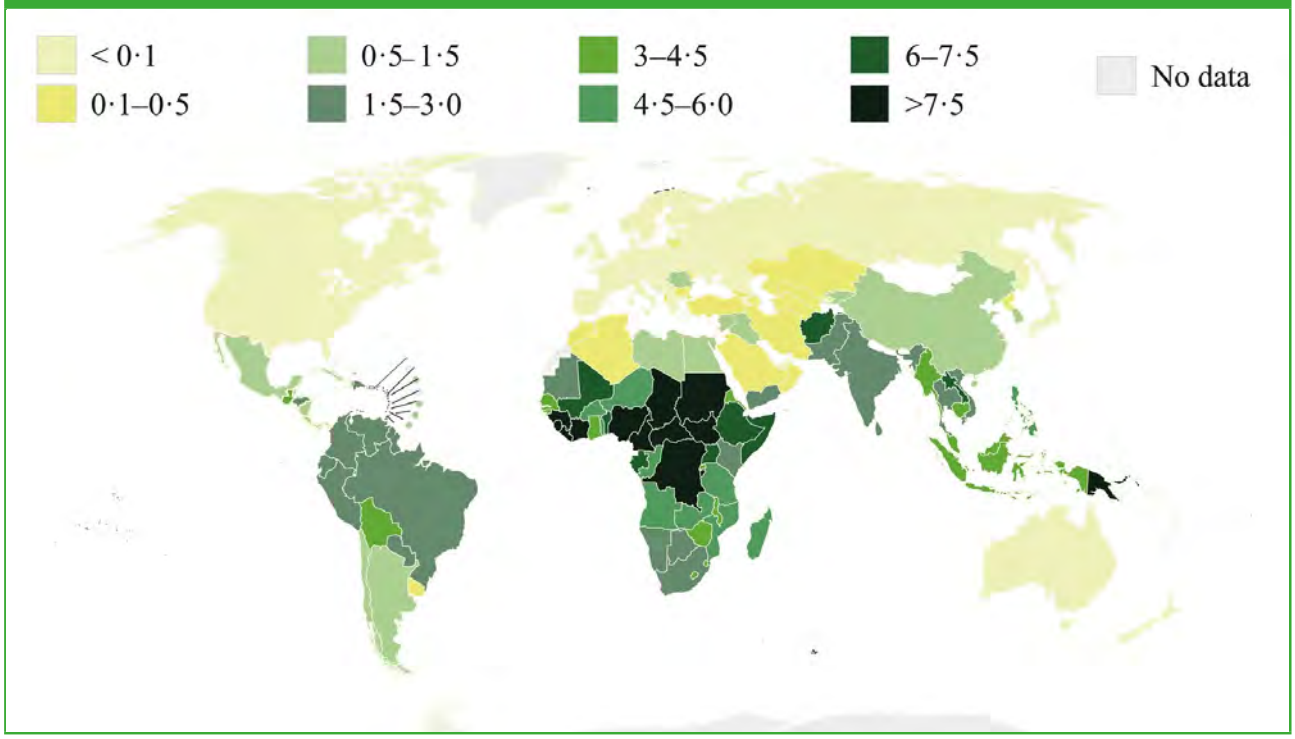
Programmes de lutte

Les principaux succès des programmes de luttes sont présentés dans le tableau 1 et les différents programmes sont présentés dans le tableau 2. Même s'il existe pour certaines MTN des programmes spécifiques, il existe pour chacun de ces MTN un programme mondial géré par l'OMS avec la présence pour chaque pays d'un programme national, plus ou moins développé selon les pays et les maladies concernées.

Défis futurs

Bien que de nombreux succès existent, le principal défi reste d'assurer la pérennité des programmes. En effet, ces maladies sont bien souvent présentes dans des pays à situation politique instable, et/ou avec un système de santé en difficulté. A cela s'ajoute une fatigue des acteurs de terrain, particulièrement pour les maladies relevant d'un programme de chimiothérapie préventive. Les aspects innovants, tels que le développement d'outils diagnostiques et thérapeutiques facilement utilisables pour ces populations reculées sont encore un réel défi à relever. Enfin, la connaissance épidémiologique et la cartographie complète de la répartition de ces maladies reste à parachever.

Figure 1. Années de vie ajustées sur l'incapacité cumulative liées aux Maladies Tropicales Négligées dans le monde



Source : Bharadwaj M, Bengtson M, Golverdingen M, Waling L, Dekker C (2021) Diagnosing point-of-care diagnostics for neglected tropical diseases. PLoS Negl Trop Dis 15(6): e0009405. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009405; adaptation de WHO. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Geneva: World Health Organization. 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Tableau 1. Principales réussites dans la lutte contre les maladies tropicales négligées

Maladie	Objectifs atteints
Dengue	Interventions anti-vectorielle durables établies dans 10 pays endémiques prioritaires & systèmes de contrôle et de surveillance mis en place dans cinq des six régions de l'OMS
Dracunculose	Actuellement à la limite de l'éradication avec 54 cas reportés dans quatre pays (Angola, Cameroun, Chad, et Soudan du Sud) en 2019 ; 187 pays ayant déclaré l'éradication
Trypanosomose humaine africaine	Réduction du nombre de cas annuels de 7000 en 2012 à moins de 1000 cas aujourd'hui
Leishmaniose viscérale	Réduction du nombre de cas annuels en Asie du Sud-Est de plus de 50 000 cas à moins de 5 000 cas en 2018 ; 93% des cas en 2018 étaient rapportés en Inde et 7% au Bengladesh et Népal
Lèpre	21,4% de réduction du nombre de cas avec handicap de grade 2
Filariose lymphatique	43% (648 millions) de réduction de la population nécessitant un traitement de masse depuis le début du GPELF ; maladie considérée comme éliminée d'un point de vue santé publique dans 17 pays
Onchocercose	Transmission interrompue dans quatre pays des Amériques (Colombie, Equateur, Guatemala, Mexique)
Rage	Elimination de la rage post-canine au Mexique
Bilharziose	67% de taux de couverture thérapeutique atteint pour les enfants en âge scolaire
Géohelminthiases	59% des enfants en âge pré- et scolaire nécessitant le traitement ont régulièrement été traités
Trachome	Elimination comme problème de santé publique dans dix pays (Cambodge, Chine, Ghana, République Islamique d'Iran, République Démocratique Populaire du Laos, Mexique, Maroc, Myanmar, Népal, Oman)
Pian	Elimination de la transmission certifiée dans un pays (Inde)

Source : Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030, OMS, 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352).

Tableau 2. Maladies tropicales négligées

Maladie	Global Burden study[a]	Mise à jour OMS[b]		Partenariat et alliances (hors programme mondial)	Pays endémique	Besoins opérationnels et en recherche
	Fardeau (AVCIs milliers) 2017	Nombre de cas	Nombre de décès			
Dengue et autres arboviroses	2920	104 millions (2017) ; chikungunya (8 millions de cas rapportés officiellement entre 2004 et 2017)	40 000 (2016)	*Dengue Vaccine Initiative ; Paediatric Dengue Vaccine Initiative ; Integrated Vector Control Consortium*	100	Améliorer la disponibilité des vaccins et des outils diagnostics ; situation épidémiologique en Afrique ; améliorer la prise en charge des cas et du contrôle vectoriel
Rage	634	29 millions (2015)	59 000 (2015)	Alliance Globale pour le Contrôle de la Rage	89	Mise en place des stratégies vaccinales pour les chiens et amélioration de l'accès à la vaccination post-exposition
Maladie de Chagas	232	6-7 millions (2019)	10 000 (2017)	Coalition Globale pour la maladie de Chagas ; *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi)	21 en Amérique	Amélioration des outils diagnostiques et thérapeutiques : mise en place d'un contrôle vectoriel intra-domiciliaire
Maladie du sommeil	79	< 1 000 (*T. gambiense*) et 116 (*T. rhodesiense*) (2019)	9 100 (2010)	Programme Pan-Africain pour l'Eradication et le Contrôle de la Trypanosomose	37	Amélioration des outils diagnostics ; thérapie orale ; contrôle ciblé vectoriel
Leishmaniose viscérale	511	13 814 (2019)	491 (2018)	DNDi	75	Augmenter l'accès à l'amphotéricine B liposomale ; mise en place d'une lutte anti-vectorielle basée sur les résistances documentées vectorielle
Leishmaniose cutanée	264	277 224 (2019)	0	DNDi	87	Améliorer la recherche thérapeutique et lutte contre le réservoir animal
Cysticercose/ Taeniasis	1610	5,5 millions	28 000 (2015)	…	75	Evaluation des stratégies de lutte ; augmenter l'engagement vétérinaire

Tableau 2. Maladies tropicales négligées						
Dracunculose	22 cas reportés en 2015	54 (2019)	0	OMS, Centre Carter, UNICEF	4 (Tchad, Ethiopie, Mali, et Soudan du Sud)	Comprendre le rôle des chiens pour obtenir l'éradication ; mise en place d'un système de surveillance décentralisé
Echinococcose	100	> 1 million (2011)	19 000 (2016)	…	> 111	Prioriser la mise en place de stratégie de lutte dans les zones à haut risque de transmission
Trématodoses alimentaires	1970	200 000 (2019)	7 000 (2019)	…	92	Définir les zones endémiques ; développer des outils diagnostiques sérologiques et moléculaires ; augmenter l'accès au praziquantel : promouvoir le WASH
Filariose lymphatique	1360	51,4 millions (2018)	…	Alliance Globale pour Eliminer la Filariose Lymphatique (GAELF)	72	Mettre en place l'AMM par ALB deux fois par an dans les zones co-endémiques pour la loase ; inclure toutes les zones endémiques ; évaluer l'impact du programme sur l'onchocercose et les géohelminthiases ; développer un traitement macrofilaricide de courte durée de traitement ; développer la triple thérapie (IDA) ; et augmenter les efforts dans la prise en charge des complications

Tableau 2. Maladies tropicales négligées						
Onchocercose	1340	21 millions (2017)	0	Organisation pour l'Elimination de l'Onchocercose en Amérique (OEPA) ; Projet Africain pour le Contrôle de l'Onchocercose (APOC) ; remplacé en 2015 par le Projet Spécial Etendu pour l'Elimination des MTNs (ESPEN) en Afrique	37	Développer un traitement macrofilaricide de courte durée de traitement ; Mettre en place un AMM par ivermectine 2 fois par an en Afrique ; définir les aires de faible transmission ; définir les aires de transmission interrompue
Schistosomose	1430	236 millions nécessitant un traitement de masse (2019)	24 000 (2016)	Alliance Globale pour la Schistosomose	78	Développer des formulations pédiatriques de praziquantel ; mieux définir le lien entre VIH et la schistosomiase urinaire
Géohelminthoses	1920	1,5 milliards (2016)	6 300 (2016)	Coalition contre les Géohelminthoses piloté par le « Children Without Worms »	92 pays nécessitant un traitement de masse	Améliorer les outils diagnostiques ; Evaluer l'intérêt de traiter la population adulte ; développer des outils de monitoring ; évaluer de nouveaux médicaments ou combinaisons de traitements
Gale et autre ectoparasitoses	4530	Environ 200 millions	…		…	
Chromomycoses et autres mycoses	4150	…	…		…	
Ulcère de Buruli	…	2 260 (2019)	5 000-6 000 (2010)	Initiative Globale pour l'Ulcère de Buruli	33	Mise au point d'un outil de diagnostic rapide
Lèpre	31,5	202 226 (2019)	0	Programme International pour l'Elimination de la Lèpre	119	Priorisation pour les pays à forte prévalence
Trachome	303	137 millions à risque (2020)	0	Initiative International pour le Trachome	44	Mise en place élargie des programmes de chirurgie

Tableau 2. Maladies tropicales négligées						
Pian	…	80 247 cas suspects et 1 177 cas confimés (2018)		…	15 (mais statut inconnu dans 72 pays)	…
Envenimations	…	2,7 millions chaque année	8 000-140 000 décès annuel	Initiative Globale pour les Morsures de Serpents	132	Développement d'un anti-venin polyvalent ne nécessitant pas le respect de la chaîne du froid

Sources :
a : Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018; 392: 1859–922).
b : Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030, OMS, 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR-OMS) : www.who.int/tdr
Medicines Development for Global Health (MDGH) : https://www.medicinesdevelopment.com
DNDi : https://dndi.org
IRD : www.ird.fr/
OCEAC : www.oceac.org
Fondation Bill and Melinda Gates : www.gatesfoundation.org
London School of Hygiene and Tropical Medicine : www.lshtm.ac.uk/itd/
Liverpool School of Tropical Medicine : www.lstmliverpool.ac.uk/
Welcome Trust : www.wellcome.ac.uk/
Institut de médecine tropicale d'Anvers : www.itg.be
Expanded Special Project for Eilmination of Neglected Tropical Diseases (ESPEN) : https://espen.afro.who.int
The Carter Center : https://www.cartercenter.org/health/index.html
Children Without Worms : https://childrenwithoutworms.org
Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis : https://www.gaelf.org
Global Network for Neglected Tropical Diseases : https://ntd-network.org
International Trachoma Initiative : https://www.trachoma.org
Mectizan Donation Program : https://mectizan.org
A-WOL consortium : https://awol.lstmed.ac.uk
The Task Force for Global Health : https://taskforce.org
United States Agency for International Development (USAID) : https://www.neglecteddiseases.gov
InfoNTD : https://www.infontd.org
Calling time on Neglected Tropical Diseases : https://countdown.lstmed.ac.uk/about-countdown
Integrated Vector Control Consortium (IVCC) : https://www.ivcc.com
Réseau Francophone sur les Maladies Tropicales Négligées : https://www.rfmtn.fr

Réponse aux épidémies

Une épidémie se définit par la survenue d'un nombre de cas (maladie) en excès par rapport à ce qui est attendu en un lieu et un temps donnés. La réponse à une épidémie doit inclure la prise en charge des malades, et l'endiguement (*containment*) ou l'atténuation (*mitigation*) du phénomène en interrompant ou en réduisant la transmission de l'agent pathogène. Les réactions publiques et politiques, l'urgence et les éléments locaux du contexte peuvent rendre la tâche difficile. Les étapes dans la réponse doivent cependant être systématiques et basées sur des preuves épidémiologiques. Nous proposons un ensemble d'étapes essentielles pour répondre à une épidémie. Dans la pratique, ces actions sont souvent conduites de façon simultanée.

1. Déterminer l'existence d'une flambée épidémique

Objectif : valider que l'alerte est vraie ou fausse en écartant des pseudo-épidémies (par ex. augmentation de cas due à (i) des changements dans le système de surveillance, (ii) la saisonnalité de la maladie ou (iii) une notification groupée de cas). Si une alerte n'identifie pas un véritable évènement, aucune enquête approfondie n'est nécessaire.

1.1. Sources des alertes

Les alertes peuvent venir de différentes sources (système national de surveillance, responsables ou superviseurs des structures de soins, médias locaux, relais communautaires, etc.). Les types de surveillance pour l'alerte précoce incluent la notification immédiate des maladies à potentiel épidémique (MPE), la surveillance syndromique et la surveillance à base communautaire. Les MPE, comme la rougeole, les fièvres hémorragiques ou la méningite, bénéficient d'un prélèvement pour une analyse de laboratoire en vue de leur confirmation. Chaque cas de MPE doit être notifié dans les 24h par les autorités de santé locales au niveau supérieur. La surveillance syndromique consiste elle à utiliser des définitions de cas très larges (par ex. «Infection Respiratoire Aiguë», «Diarrhée sanglante»…) et une notification agrégée des cas. La surveillance à base communautaire est mise en œuvre par le réseau des agents de santé à base communautaire (ASBC), et repose sur la notification d'événements inhabituels (ex. décès humains ou animaux) ayant eu lieu dans le village ou le district.

1.2. Seuil d'alerte et seuil épidémique

Le seuil d'alerte est celui utilisé pour déclencher une investigation, et le seuil d'épidémie celui communément admis pour déclencher des mesures de contrôle. Le nombre et le type de seuils et les mesures résultant de leur utilisation varient en fonction des contextes et les seuils universels sont rares.

En fonction du contexte, différents seuils peuvent être utilisés :

- Dans les régions sans antécédents, l'apparition d'un ou plusieurs cas possibles correspondant à la définition de cas (Cf. 4.1 Définition de cas), ultérieurement confirmés par le laboratoire, peut être considérée pour parler d'épidémie.
- Dans les régions où le pathogène est connu et circule :
  - Utiliser les seuils préalablement définis par le Ministère de la Santé.
  - Utiliser des données historiques ; si des données des années précédentes sont disponibles (pour la même période calendaire et le même lieu) : calculer le nombre moyen de cas attendus par semaine pendant les périodes non-épidémiques. Une augmentation de la moyenne hebdomadaire des cas par rapport à la moyenne en période non épidémique indique qu'une épidémie est en cours.
  - En l'absence de données historiques, l'accélération de la vitesse de doublement des cas dans un lieu donné indiquera une potentielle épidémie en cours.

2. Confirmer le diagnostic

Objectif : cette étape est nécessaire pour effectuer un diagnostic différentiel suite à des erreurs de diagnostic initial.

Méthodes :

- Contacter rapidement le laboratoire de référence ou le plus proche pour savoir quel type de prélèvement recueillir.
- Rendre visite et parler aux personnes malades (au centre de santé et dans la communauté) et s'assurer que les symptômes correspondent à ceux du pathogène suspecté (Cf. 4.1 Définition de cas).
- Recueillir des échantillons (uniquement chez les patients dont les symptômes correspondent à ceux de la définition de cas).
- Examiner les résultats de laboratoire et confirmer ou infirmer le diagnostic.

3. Préparer le travail de terrain

3.1. Mécanisme institutionnel de coordination

Depuis la révision du Règlement Sanitaire International (RSI) en 2005, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a recommandé à tous les pays la mise en place de Centre(s) d'Opération d'Urgence (COU). Une fois l'épidémie confirmée, il est alors nécessaire d'activer le COU qui sera en charge de la coordination globale de la réponse (au niveau national, régional ou de district en fonction de l'ampleur et de la sévérité de l'épidémie). Les COU utilisent un cadre organisationnel commun à tous les niveaux de responsabilité de la gestion des urgences appelé système de gestion de l'incident (Incident Management System, IMS). L'IMS définit les responsabilités dans les domaines du commandement, des opérations, de la planification, de la logistique, des finances, de l'administration, de la politique et de la communication.

3.2. Mobiliser l'Équipe d'Intervention Rapide (EIR)

L'Équipe d'Intervention Rapide (EIR) est une équipe technique multidisciplinaire (clinicien, biologiste, épidémiologiste, logisticien...) prête à être mobilisée et déployée rapidement en cas d'urgence afin d'investiguer et de contrôler l'épidémie. Idéalement, ces équipes devraient être créées à tous les niveaux (national, régional et du district). Chaque membre de l'équipe a un rôle défini en fonction de sa spécialité. Il ne faut pas retarder une investigation parce qu'une équipe n'est pas complète. L'équipe disposera de formulaires de collecte de données, du matériel pour le prélèvement d'échantillons, d'une logistique pour ses déplacements et d'un plan de communication.

4. Définir et identifier les cas

Objectif : identifier autant de cas que possible, sans inclure de faux cas.

4.1. Définition de cas

Le guide de la Surveillance Intégrée des Maladies et de la Riposte (SIMR) de l'OMS propose des définitions génériques de cas pour la plupart des maladies endémiques et épidémiques. Chaque pays adapte ce guide à ses priorités. Allant du plus sensible au plus spécifique, les définitions de cas sont généralement formulées comme suit :

- Cas possible : personne suspectée d'avoir la maladie mais sans évidences fortes ou confirmation de laboratoire (définition la plus sensible, donc susceptible de générer le moins de faux négatifs).
- Cas probable : cas possible pour qui il y a des circonstances fortes d'infection (ex. contact avec un cas connu).
- Cas confirmé : personne pour qui il existe des évidences cliniques et/ou biologiques de l'infection (définition la plus spécifique donc susceptible de générer le moins de faux positifs).

Les définitions de cas pour la surveillance ne correspondent pas toujours à la définition de cas utilisée en clinique de routine. Lors d'une investigation, des notions de temps (dates de l'épidémie) et d'espace (où se situe l'épidémie) seront ajoutées aux définitions génériques de cas.

4.2. Recherche des cas supplémentaires

Les notifications initiales de cas viennent en général de centre(s) de santé ; il est donc nécessaire de conduire une surveillance active pour rechercher des cas supplémentaires autant que besoin, en utilisant les sources suivantes :

- Dans les centres de santé : registres de consultation, registres des maladies à déclaration obligatoire, systèmes d'information sanitaire (ex. District Health Information Software 2, DHIS2) ; registres de laboratoires, certificats de décès.
- Dans la communauté : réseau des ASBC, enquête, contact tracing*.
- Autres sources : registres des écoles, médecine du travail, services vétérinaires et entomologistes.

4.3. Enregistrer les informations sur les cas

Dresser une liste linéaire des cas avec les informations suivantes : âge, sexe, date de début de la maladie, type d'établissement de santé, localité, signes et symptômes, statut vaccinal (si approprié), et évolution de la maladie.

5. Analyser les données et formuler une hypothèse

Objectif : mesurer l'ampleur et la sévérité de l'épidémie, identifier les zones et personnes à risque.

5.1. Définir la population à risque

La population à risque d'infection doit être déterminée afin de disposer d'un dénominateur pour calculer des taux et de définir les zones pour la mise en œuvre de la surveillance et des mesures de contrôle. Il s'agit de la population totale d'où sont issus les cas (ex. commune, département, région et pays).

5.2. Mesure de la transmissibilité/ampleur de l'épidémie

- Nombre de cas (totaux, possibles, probables, confirmés).
- Taux d'attaque = nombre de nouveaux cas infectés par unité de temps depuis le début de l'épidémie/population à risque.
- Taux de reproduction de base (R0) = nombre moyen de personnes infectées par un individu contagieux dans une population totalement susceptible.
- Taux de reproduction effectif (R) = nombre moyen de personnes infectées par un individu contagieux dans une population partiellement immunisée.

5.3. Mesure du degré de sévérité de l'épidémie

- Nombre total de décès.
- Létalité (%) = proportion du nombre total de décès / nombre de malades.
- Taux brut de Mortalité (/10 000) = nombre de décès totaux / population totale à risque par unité de temps depuis le début de l'épidémie.

5.4. Décrire les données en terme de temps

La représentation graphique pour décrire le nombre de cas en fonction du temps est appelée la courbe épidémique, bien qu'en général on réalise un histogramme à partir des données chiffrées réparties par unité de temps. Elle permet d'identifier l'importance de l'épidémie (hauteur et largeur de la courbe), le début et la fin de l'épidémie, le(s) pic(s) épidémique(s), les cas aberrants (cas index et transmission secondaire). Le profil général de la courbe permet de formuler des hypothèses concernant la période d'incubation, l'agent responsable, le type de source (ponctuelle, intermittente, continue), le mode de transmission (personne à personne ou véhicule contaminé) et la période d'exposition.

5.5. Décrire les données en terme de lieu

L'objectif est d'identifier la source de l'épidémie et les lieux d'exposition en communautaire (vie, travail, repas, trajets, loisir), et en collectivités fermées (établissement de santé, école, prison…). On utilise le plus souvent des logiciels de systèmes d'information géographique (ex. QGIS) pour représenter les cas/décès (nuages de points), et les taux d'attaque (choroplèthe). Les foyers épidémiques («hot spot») identifiés permettront de cibler les mesures de contrôle.

* Durant la phase aiguë d'une épidémie, il peut être envisagé de faire un suivi rapproché des personnes à risque (= les contacts directs des cas possibles/probables/confirmés) pour détecter les premiers symptômes (ex. fièvre), et proposer ainsi une prise en charge précoce tout en limitant la diffusion de la maladie dans l'entourage. On appelle ce type de recherche de cas, le contact tracing.

5.6. Décrire les données en termes de personnes

On cherche à identifier des groupes à risque (genre, classe d'âge, facteurs de risque, etc.). On décrit généralement les données en calculant :

- Numérateur : distribution des cas/décès par âge, sexe, profession, etc. (ex. 50 femmes, 100 hommes)
- Dénominateur : Distribution de ces variables dans la population dont sont issus les cas (ex. 1 500 femmes, 1 000 hommes)
- Calcul du taux d'attaque (ex. femmes 50/1500 (3,3 %), hommes 100/1000 (10 %))
- Calcul du taux spécifique de mortalité (par catégorie âge, sexe, etc.)

6. Évaluer le potentiel d'extension

Objectif : évaluer le potentiel d'extension de l'épidémie au niveau local, régional, national et international.

Méthodes :

- Définir les facteurs de risque épidémique. Par exemple, pour une épidémie de rougeole, les facteurs de risque à prendre en compte sont : i) une couverture vaccinale faible ; ii) le nombre de cas d'une même zone géographique augmente continuellement et rapidement ; iii) le nombre de cas confirmés est élevé ; et iv) le taux d'attaque est identique à celui d'une année épidémique précédente.
- Évaluer et graduer les facteurs de risque selon une échelle d'importance : faible, modérée ou élevée.
- Évaluer l'impact de l'événement et les risques de propagation ou de restriction aux voyages à l'aide de l'instrument de décision du RSI (version 2005).

7. Tester l'hypothèse par des études analytiques

Objectif : identifier la source, le mode de transmission et/ou des facteurs de risque non connus. Pour ce faire, une demande de ressources supplémentaires sera nécessaire.

7.1. Enquête épidémiologique

En s'inspirant de l'épidémiologie descriptive (résultats de l'investigation des cas) et de la situation (pathogène déjà bien connu ou non), il peut être nécessaire de mener une ou plusieurs études analytiques (le plus souvent un schéma cas-témoins ou de cohorte rétrospective si milieu fermé).

7.2. Enquête environnementale

Elle pourra concerner la traçabilité de la chaîne alimentaire de l'élevage au consommateur, les conditions de conservation et de préparation des aliments, le captage et la protection de la ressource hydrique, le traitement et la distribution de l'eau destinée à la consommation, la densité vectorielle pour les infections transmises par les vecteurs et les conditions environnementales favorisant leur multiplication.

8. Mettre en œuvre des mesures de contrôle

Les mesures de contrôle, générales en début de l'épidémie, deviendront plus spécifiques au fur et à mesure des résultats de l'investigation. Elles vont dépendre du pathogène suspecté et de son mode de transmission. L'objectif de la prise de mesures curatives et préventives est de réduire ou d'interrompre la transmission.

8.1. Mesures curatives

Les travailleurs de santé sont chargés du traitement des patients. Pour certains pathogènes (ex. choléra, méningite, peste, Ebola), il sera nécessaire d'aménager un lieu dédié et de former du personnel supplémentaire. Pour d'autres (ex. maladie du sommeil), il sera nécessaire de recourir à des médicaments non disponibles en temps normal. L'EIR doit estimer les besoins et obtenir les fournitures rapidement. Tout en veillant au respect des mesures d'hygiène et de contrôle de l'infection en milieu de soin, l'organisation rapide des services cliniques est essentielle sur l'impact global de l'épidémie.

8.2. Mesures préventives

Une fois que les caractéristiques épidémiologiques de l'épidémie sont déterminées, il est possible de mettre en place des mesures visant à contrôler sa diffusion. Pour un grand nombre de pathogènes, il existe déjà un (des) vaccin(s) et une campagne de vaccination réactive ciblant les personnes à risque sera organisée. L'isolement immédiat des personnes infectées peut empêcher la diffusion, et des mesures pour éviter les mouvements d'entrée et de sortie de la zone à risque doivent être considérées (= "cordon sanitaire"). En fonction du type de pathogène, des mesures à plus long-terme, comme le renforcement des programmes de vaccination de routine, de l'éducation à la santé, de l'accès à l'eau potable, la lutte anti-vectorielle et l'hygiène alimentaire seront mises en place.

9. Communiquer les résultats

9.1. Avec les autorités sanitaires

L'EIR doit rédiger un rapport sur l'épidémie qui comprendra toutes les étapes de l'investigation, résumant les principales caractéristiques de l'analyse des résultats ainsi que les recommandations adoptées pour la prise de mesures de contrôle. Cela permet également de documenter l'événement à des fins juridiques et pédagogiques.

Le COU maintient un contact régulier entre les niveaux de la pyramide sanitaire par des comptes rendus (cas, décès, nombre de malades hospitalisés, nombre de malades guéris, zones touchées, etc.) jusqu'à la fin de l'épidémie, et rédige des bulletins épidémiques (appelés SitReps) quotidiens ou hebdomadaires, comprenant les indicateurs épidémiologiques de suivi de l'épidémie, les mesures de contrôle en cours, et une évaluation de la situation en terme de risque pour la population.

9.2. Avec la population affectée

Quelle que soit l'urgence de prendre des mesures de contrôle, il est nécessaire de les expliquer à la population affectée. La participation et l'acceptabilité de la population aux mesures, telle que la venue systématique au centre de santé, se faire vacciner, ou améliorer les conditions d'hygiène, sont essentielles pour parvenir à contrôler l'épidémie.

10. Évaluer les mesures de contrôle

Objectif : l'évaluation des mesures de contrôle doit être menée pendant et après la fin de l'épidémie.

Méthodes :

- Mesurer l'efficacité des mesures de contrôle et évaluer les nouveaux besoins (ex. nouvelle investigation, autres études, modification des mesures de contrôle) à partir des données de la surveillance active.
- Veiller au respect des règles éthiques des mesures de contrôle.
- Estimer le statut immunitaire de la population lorsque la vaccination fait partie des mesures de contrôle.
- Faire une évaluation rétrospective (appelée Retex ou Revue Après Action) après l'épidémie et modifier les outils et les stratégies à la lumière des enseignements tirés.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Robert J. Kim-Farley. Principles of infectious disease control, Chapter: Principles of infectious disease control; DOI:10.1093/med/9780199661756.003.0238 :

https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199661756.001.0001/med-9780199661756-chapter-238

Organisation mondiale de la Santé. Guide Technique Pour La Surveillance Intégrée de La Maladie et La Riposte Dans La Région Africaine.; 2019 : https://apps.who.int/iris/handle/10665/331256

World Health Organisation. Révision du Règlement sanitaire international. Published online 2005:60-60 :

https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/securite-sanitaire/article/le-reglement-sanitaire-international-rsi

World Health Organization. Framework for a public health emergency operations centre. World Health Organization; 2016 : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258804/9789242565133-fre.pdf

Apports d'une démarche anthropologique à la prévention et à la prise en charge des maladies infectieuses

La plupart des pathologies infectieuses se déploient dans des contextes spécifiques. Le plus souvent, elles prennent origine dans des situations de grande pauvreté. Si le trachome, la tuberculose, le paludisme, les diarrhées, les dermatoses, les infections respiratoires aiguës ou l'infection par le VIH, Ebola ou le Chikungunya sont des pathologies médicalement définies, elles n'en sont pas moins - et d'une certaine manière avant tout - des maladies de la pauvreté et des révélateurs d'inégalités socio-économiques et toujours, comme pour les SRAS-CoV-2 et le MERS-CoV, elles correspondent aux multiples façons dont des ensembles humains interagissent entre eux et, avec leurs environnements.

Les données épidémiologiques reflètent la diversité des conditions de vie et objectivent des inégalités sociales et d'usages des espaces. Par exemple, la prévalence des diarrhées varie de 14 % à plus de 20 % entre deux quartiers, plus ou moins favorisés, de la ville de Nouakchott.

C'est pourquoi, s'il est indispensable de soigner, il faut aussi se méfier de ne pas naïvement et abusivement « sanitariser » le social. Assurer la santé et prévenir le risque infectieux sont largement corrélés à des questions d'équité, de qualité des espaces vécus, d'éducation, et *in fine* d'accès aux soins.

Dans le monde, près de 900 millions de personnes n'ont pas accès à l'eau potable et 2,6 milliards n'ont pas accès à des équipements sanitaires salubres. Près de 20 % de la population mondiale pratique la défécation en plein air, avec pour conséquence quelques 300 millions de tonnes d'excréments humains qui polluent chaque année les eaux propres. Dans le monde près de 800 millions d'adultes sont analphabètes.

Cette situation socio-sanitaire est directement responsable de l'importance des maladies d'origine hydrique comme les schistosomoses et des maladies à transmission vectorielle comme le paludisme et la dengue.

De même, une analyse historique du paludisme souligne combien cette pathologie est enchâssée dans de vastes mouvements démographiques allant, pour ne citer que deux époques, de la traite négrière et aux transformations concomitantes de l'agriculture américaine jusqu'à l'histoire récente des difficultés de l'urbanisation dans les pays en voie de développement.

Globalement, le changement des écosystèmes, les modifications des rapports sociaux, la crise des Etats et certaines situations de guerre construisent les contextes variables de l'émergence et de la diffusion des maladies infectieuses. C'est pourquoi, s'il faut bien évidemment soigner ou vacciner les hommes et les animaux, il ne faut pas oublier que la clé de la lutte contre les maladies infectieuses se trouve dans la mise en œuvre de programmes intersectoriels associant aux soignants urbanistes, agronomes et éducateurs.

Des recherches d'épidémiologie historique montrent que la baisse importante de la mortalité enregistrée depuis deux siècles grâce au recul des principales maladies infectieuses a eu lieu avant la mise au point de thérapies médicales efficaces. Tous ces points soulignent l'importance de réponses globales en termes de délivrance des biens publics essentiels comme l'eau, l'assainissement et l'éducation notamment des femmes.

Il est donc toujours essentiel de distinguer les causes immédiates médicales des pathologies, de leurs causes profondes correspondant aux socles écologiques, sociaux et économiques des sociétés considérées.

Par ailleurs, plus spécifiquement, bien des actions sanitaires pourraient être améliorées en adaptant l'offre médicale aux contextes sociaux locaux.

Pour ces deux thématiques, quelques « outils » anthropologiques sont indispensables.

1. L'approche anthropologique

L'approche anthropologique se caractérise par une approche holistique (large et ouverte) ainsi que par l'usage rigoureux de divers types d'enquêtes (ethnolinguistiques, études de cas, récits biographiques, etc.).

1. L'usage méthodique de procédures de description permet d'analyser, non pas ce que les acteurs prétendent faire, mais ce qu'ils font concrètement.

2. De constantes variations d'échelle permettent d'analyser comment de larges propositions politiques, économiques ou sanitaires se traduisent concrètement « sur le terrain », d'étudier comment de vastes actions sont localement appropriées diversement par les multiples groupes sociaux constituant des collectivités toujours hétérogènes.
3. Plutôt qu'utiliser des variables pré-construites, il s'agit de saisir les multiples façons dont des acteurs parcourent divers domaines de la réalité sociale, mettant ainsi en connexion des domaines (santé, religion, langue…) qu'une analyse externe n'aurait pas imaginé être liés.
4. L'étude anthropologique est « *actors oriented* », c'est-à-dire s'attache à penser le monde depuis les divers points de vue - souvent contradictoires - des acteurs, et non depuis l'unité nécessairement artificielle que lui confèrent des « grilles statistiques » préconstruites ou des objectifs de développement.

Concrètement, dans le cadre de la prévention et de la prise en charge des malades, ces outils conceptuels et méthodologiques fournis par l'anthropologie doivent permettre (1) de comprendre les liens entre des pratiques sociales et des infections, (2) d'analyser les diverses modalités d'accès aux soins des malades et d'étudier l'observance des traitements, (3) d'améliorer la qualité de l'offre de soins et des interactions entre soignants et populations (4) de proposer des préventions adaptées aux divers contextes socio-économiques et culturels et (5) de comprendre les réactions de certaines populations face à des propositions sanitaires.

1.1. Comprendre les liens entre des pratiques sociales et des infections

Les comportements ayant un impact sur la santé ne sont pas, du point de vue des acteurs, des comportements à finalité sanitaire.

Par exemple, la diffusion du VIH en Afrique est très largement liée à diverses reformulations des relations sociales de sexes et de générations. Dans des situations de précarité, le corps et la séduction fonctionnent comme un capital social qu'il faut utiliser pour survivre mais le corps peut aussi être victime de violences liées au genre.

Dans le cadre de la lutte contre le paludisme, les programmes préconisent, à juste raison sanitaire, l'usage de moustiquaires. Mais, d'un point de vue social, c'est ainsi parler des « manières de lit » : des schèmes d'action incorporés, des normes culturelles qui règlent l'endormissement et font qu'il semble « naturel » de partager sa couche ou de dormir d'une certaine manière. Ainsi, le sommeil de l'enfant est très souvent l'objet d'attention et de protection ; pour cela, il somnole souvent sur une natte à l'air libre, auprès de ses parents durant la veillée pour ne rejoindre un espace couvert qu'au milieu de la nuit.

De même, la chambre et le lit ne sont pas toujours des espaces « autonomisés » correspondant à une activité spécifique. Les lieux correspondent souvent à une superposition d'aires fonctionnelles sur un même espace. Moyennant de réguliers balayages, on mange, on cuisine, et on peut dormir sur le même espace.

Et puis fort simplement, la taille de la famille, le nombre de personnes logées par pièces (parfois des familles de 50 personnes dans une seule unité d'habitation et plus de 10 personnes par pièce) et le nouvel usage des toits en tôle font, que sous certains climats, on ne peut dormir à l'intérieur et surtout pas sous une moustiquaire…

C'est ainsi que pour des raisons affectives, liées à la parenté, au statut de l'enfant ou aux architectures locales, les propositions préventives sont remodelées par le cours ordinaire des choses : jeux des enfants qui déchirent les moustiquaires, chaleur trop grande qui fait qu'on ne dort pas dans la case, intimité sexuelle qui impose l'éloignement des enfants, usages de lits en lattes entre lesquelles s'insinuent les moustiques, droit d'aînesse autorisant l'appropriation de la moustiquaire par les anciens…

De même, dans le domaine de la dermatologie et notamment de la gale, prévenir la maladie implique d'articuler certains préceptes d'hygiène avec des conduites et des modes de vie locaux souvent contraints par l'habitat : partage du lit, dissimulation de la maladie pour des raisons de honte et de pudeur…

Concernant le suivi des soins, bien des interruptions de traitements (tuberculose, VIH) s'expliquent parce qu'une stigmatisation sociale incite à une dissimulation de son état et donc à s'éloigner des services de santé dès lors que la douleur n'empêche plus un vivre en commun. De même, la lutte contre la transmission du virus Ebola a dû intégrer de multiples dimensions sociales allant du respect des rites funéraires aux interrogations des populations sur la crédibilité de l'Etat.

De manière plus prosaïque, à la prévention de la bilharziose s'oppose la nécessité de cultiver du riz, et les luttes politiques locales pour la gestion et le paiement de l'eau limitent souvent son utilisation… Et concernant la COVID 19, il est facile de constater que le suivi des mesures barrières se heurte aux affectivités ordinaires, ou aux obligations économiques.

En conclusion, plus qu'à une naïve consécution des actes par des représentations, les comportements résultent des juxtapositions de ces contraintes contradictoires et des diverses « collusions » entre des normes de conduites appartenant à divers domaines sociaux.

Les populations n'ont pas toujours - loin s'en faut - « sanitairement raison » d'agir comme elles le font, elles n'agissent cependant pas sans diverses « raisons ». Connaître les mesures préventives ne signifie pas automatiquement les accepter ni pouvoir les mettre en œuvre.

Dans la plupart des cas, la prise de risque correspond à une tentative de concilier des injonctions - sanitaires, économiques, affectives - contradictoires et l'adoption de nouvelles conduites implique toujours une négociation invisible entre diverses contraintes (économiques, culturelles, familiales, etc.) et des risques tels qu'il sont représentés socialement et évalués.

Il est donc essentiel d'analyser et de comprendre les logiques comportementales des populations avant de vouloir les transformer. C'est pourquoi, l'action sanitaire doit inclure un travail de description des contextes d'intervention, associant des études permettant une quantification des comportements avec des études portant sur les significations que leur accordent leurs auteurs, ainsi que sur les contraintes adverses entre lesquelles ils ont souvent à négocier. Il suffit ici d'évoquer combien la question des cultes mortuaires fut déterminant durant l'épidémie d'Ebola, ou l'importance des réunions familiales dans la propagation du virus de la COVID…

Seules, ces confrontations précises et articulations entre une objectivation des risques, leurs significations sociales et les raisons d'agir des acteurs peuvent permettre de proposer de définir des « contextes de risque » et des modifications comportementales ayant un sens et une possible application pour les populations.

1.2. Analyser les diverses modalités d'accès aux soins des malades et étudier l'observance des traitements

Dans certains pays du Nord, l'Etat assure une structure assurantielle ayant principalement la forme d'un service public mettant à la disposition du plus grand nombre des biens essentiels qui ne peuvent être pris en charge par des intérêts privés.

C'est pourquoi la question sanitaire est incluse dans celle, beaucoup plus générale, du fonctionnement d'Etats capables d'assurer des conditions de vie décentes, une réglementation et un système de protection sociale à ses citoyens.

Dans des mondes où l'Etat - ou un collectif construit et régi par une réglementation stable s'appliquant à tous- ne peut assurer un minimum de protections sociales, l'individu n'est aidé qu'en fonction de sa participation directe à des communautés « naturelles » - famille, voisinage, collègues… - exerçant une fonction de « protection rapprochée ».

Les conséquences pratiques de cette situation sont importantes. Les possibilités de traitements reposent, le plus souvent, sur une entraide familiale qu'il faut solliciter, et parfois négocier difficilement, pour chaque épisode pathologique. Cet aspect dramatiquement aléatoire des prises en charge influe sur les itinéraires des malades, l'accès aux soins et l'observance des traitements.

Cette précarité pécuniaire associée à certaines interprétations profanes de la maladie incite à user préférentiellement de recours profanes et de « pharmacies par terre » donnant l'illusion d'un traitement « à moindre coût ». Ces différentes contraintes liant l'économie familiale, le statut des personnes et le sens accordé au mal font le lit des arrivées tardives dans les services de santé, des échecs thérapeutiques et des résistances médicamenteuses.

Pour que l'individu puisse réellement faire des projets, passer des contrats fiables, il doit pouvoir prendre appui sur un socle de ressources objectives. Pour pouvoir se projeter dans le futur, y compris « sanitaire», il faut disposer au présent d'un minimum de sécurité. Comment anticiper des préventions lorsque chaque lendemain est incertain ?

1.3. Améliorer la qualité de l'offre de soin et des interactions entre soignants et populations

L'échange d'informations sanitaires implique toujours, quelles que soient les langues et les situations, une traduction entre un vocabulaire technique médical utilisé par le médecin et un ensemble de représentations profanes de la maladie. Cette différence des systèmes de références est à l'origine de bien des difficultés d'intercompréhension entre les équipes soignantes et les populations. Ceci d'autant plus que dans nombre de

pays, la langue scientifique est codée dans un idiome différent (anglais ou français) différent des langues utilisées quotidiennement par le plus grand nombre pour s'exprimer.

Quel que soit le lieu, le dialogue sanitaire impose de multiples interprétations et adaptations entre des termes présentés dans un langage populaire et d'autres dans une langue médicale articulée parfois dans un idiome extérieur au pays. Ce dialogue peut alors être décrit comme la confrontation de deux codes opérant des classifications différentes des pathologies, comme cela était le cas pour la grippe confondue avec un «banal rhume» qui peut être considéré comme relevant des aléas ordinaires des saisons. D'autres maladies distinguées par le discours médical peuvent être conçues par les populations comme ne constituant qu'une seule entité morbide. Réciproquement, divers signes cliniques définissant un seul syndrome médical peuvent être distingués par les populations comme autant de maladies différentes.

Par exemple dans les langues mandingues (parlées en Afrique de l'Ouest par environ 35 millions de personnes), le terme *sayi* subsume un ensemble de maladies (hépatite, cancer du foie, paludisme, VIH…) susceptibles de s'exprimer par un ictère. Dès lors, le traitement proposé pour traiter une pathologie précise peut éventuellement être transféré à toute autre maladie ayant des symptômes apparemment semblables. De façon similaire, l'amélioration « traditionnellement » obtenue de certains symptômes pourra être interprétée comme attestant une réelle compétence profane pour traiter toutes pathologies présentant une sémiologie proche.

Faute d'analyser scientifiquement ces interprétations profanes de la maladie - leurs représentations populaires - et leurs traitements, entre les équipes sanitaires et les populations, les confusions sont plus la règle que l'exception. Qu'il suffise d'évoquer le paludisme confondu avec toute fièvre, le trachome uniquement perçu en son stade ultime de trichiasis, le SIDA s'exprimant sous l'aspect d'autres maladies ou la tuberculose souvent confondue en son début avec une simple toux. Or, les populations ne peuvent s'attacher à prévenir que ce qu'elles nomment et comprennent.

L'instauration de ce dialogue est une lourde tâche, et le monde compte, plus de 6 000 langues. Mais, « pas moyen de dialoguer sans se comprendre », et une équipe de santé ne peut espérer instaurer un réel échange avec les populations sans inclure ce travail d'ethnolinguistique dans ses activités.

Une large part du travail de prévention secondaire et de prise en charge des maladies infectieuses repose sur ces pratiques quotidiennes de soins et seul un travail opiniâtre, lent et modeste peut permettre d'instaurer d'indispensables intercompréhensions entre soignants, malades et populations. Outre réduire les pratiques pathogènes lorsque cela est économiquement possible, c'est en améliorant l'offre de santé et sa crédibilité que l'on peut espérer réduire et maîtriser le risque infectieux.

1.4. Proposer des préventions adaptées aux divers contextes socio-économiques et culturels

De nombreuses actions de santé se présentent sous la forme de « projets » utiles, mais malheureusement aussi nombreux que « verticaux » (ciblés sur une pathologie ou une seule action). Ces programmes – qui parfois malgré leur volonté d'aider désorganisent le fonctionnement quotidien du système de santé – confrontent les populations à la question de la possibilité concrète de leur application et de la synthèse de leurs diverses propositions.

Par exemple, il n'est pas rare que les recommandations sanitaires soient inapplicables (laver son visage et ses mains régulièrement là où l'eau est rare, utiliser des moustiquaires là où l'on dort à une dizaine par chambre…), ou que des femmes, tentant d'effectuer des synthèses entre les messages partiels dont elles sont les « cibles », pensent être vaccinées contre le paludisme, ou craignent d'être « stérilisées » par des antigènes. Bien des échecs des actions de santé s'expliquent autant par les dysfonctionnements internes des actions sanitaires que par le peu d'importance réellement accordé à des populations supposées ignorantes.

Ces populations sont pragmatiques. C'est pourquoi, la prévention ne peut aucunement se limiter à une pratique langagière naïvement nommée « sensibilisation ». Il faut lier des informations à des solutions concrètes et assurer une pérennité des choix sanitaires effectués. Des politiques d'hygiène publique (eau, assainissement, construction de latrines) et d'amélioration des structures de la vie quotidienne (réfection des marchés, remplacement des viandes de brousse par des produits d'élevage, séparation des espaces de travail et des espaces de vie) sont souvent les actions les plus efficaces pour prévenir les risques infectieux.

Par ailleurs, il faut, autant que possible, « intégrer » les programmes de lutte et d'éducation, y compris scolaire, contre les maladies infectieuses afin d'éviter la redondance – voire la discordance - des moyens humains et matériels et les incohérences dans les informations diffusées.

2. Objectifs et étapes d'une analyse anthropologique

Les propositions opérationnelles d'une approche anthropologique se résument sous quelques larges rubriques (tableaux 1 et 2) :

1. accroître des actions de co-développement ayant pour but d'améliorer quelques déterminants majeurs de la santé (eau, assainissement, hygiène, habitat rapports aux environnements végétal et animal) ;
2. aider à la constitution de systèmes de solidarité de « proximité » ;
3. améliorer l'offre de santé ;
4. tenir compte de la complexité linguistique et socioculturelle des contextes d'intervention afin que tout contact avec un service de santé soit l'occasion d'un réel dialogue éducatif avec les populations.

Pour cela, quelques étapes logiques correspondant à ces objectifs doivent être respectées.

Tableau 1. Objectif : Comprendre les conduites pathogènes et l'acceptabilité des préventions	
1	Analyse des problèmes sanitaires ressentis et des raisons de leurs interprétations populaires.
2	Analyse des pratiques populaires ayant un impact sur la santé (point d'eau, toilette, hygiène, nutrition, pratiques sexuelles, rapports aux environnements…).
3	Analyse des programmes de développement intervenant dans la zone sanitaire et ayant un lien avec les déterminants de santé (hydraulique, assainissement, services vétérinaires et agricoles, éducation…).
4	Analyse de l'histoire des interventions de développement sur la zone sanitaire et de leurs effets perçus par les populations.
5	Analyse des perceptions populaires des préventions sanitaires (usage des pompes, des latrines, des moustiquaires, des préventions sexuelles, des diverses dimensions socio-religieuses liées à la mise en œuvre des actions…) et de leur acceptabilité sociale.

Tableau 2. Objectif : Comprendre les conduites de soins	
1	Analyse ethnolinguistique des pathologies ressenties par les populations.
2	Analyse des pratiques de soins populaires concernant ces maladies.
3	Analyse des parcours thérapeutiques des malades (traitements familiaux, « guérisseurs », pharmacies informelles, pratiques magico-religieuses…).
4	Analyse des questions liées à l'accès aux soins (structures décisionnelles, économie familiale…).
5	Analyse des interactions entre soignants et soignés dans les services de santé.
6	Analyse de la compréhension des prescriptions et de l'observance des traitements.
7	Analyse de la qualité des soins ressentis.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=-JugqPTwkTMC&oi=fnd&pg=PA4&dq=anthropologie+maladies+infectieuses+afrique+yannick+jaffre&ots=dkIlevfViU&sig=R8WzVB7SMDbudCK4lJEm6EPWGmQ#v=onepage&q&f=false

https://alternatives-humanitaires.org/fr/2021/03/23/comment-la-pandemie-de-covid-19-renforce-la-necessite-dune-pratique-operationnelle-en-anthropologie-de-la-sante/

Classification des principales bactéries pathogènes chez l'homme

Forme	Gram	Type respiratoire	Genre	Groupe	Espèce	Particularités
Cocci	Positif	Aéro-anaérobie facultatif	*Streptococcus*	*gr. pyogène*	*pyogenes* (A)* *agalactiae* (B)* *dysgalactiae* (C, G ou L)*	Disposition en chaînettes * groupage selon la classification de R. Lancefield
				gr. mitis	*mitis* *oralis* *pneumoniae*	
				gr. anginosus	*anginosus* *constellatus* *intermedius*	
				gr. bovis	*gallolyticus* (D)* *infantarius* (D)*	
				gr. salivarius	*salivarius* *vestibularis*	
				gr. mutans	*mutans*	
			Staphylococcus		*aureus* *lugdunensis*	Disposition en amas
		Anaérobie strict	*Finegoldia***	*magna*	** anciennement *Peptococcus* ou *Peptostreptococcus*	
			*Parvimonas***	*micra*		
			*Peptoniphilus*** spp. *Anaerococcus*** spp. *Peptostreptococcus* spp.			
	Négatif	Aérobie	*Neisseria*		*gonorrhoeae* *meningitidis*	
			Moraxella		*catarrhalis* *lacunata*	
		Anaérobie strict	*Veillonella*			

Forme	Gram	Type respiratoire	Genre	Espèce	Particularités
Bacilles	Positif	Aéro-anaérobie facultatif	*Corynebacterium*	*diphterhiae* *ulcerans* *pseudotuberculosis*	
			Listeria	*monocytogenes*	
			Bacillus	*anthracis* *cereus*	Production d'endospores
			Erysipelothrix	*rhusiopathiae*	
			Actinomyces spp.		Bacilles ramifiés préférentiellement anaérobies
		Aérobie	*Nocardia*	*asteroides* *brasiliensis*	Bacilles ramifiés
		Anaérobie strict	*Clostridium*	*perfringens* *botulinum* *tetani*	Production d'endospores
			Clostridioides	*difficile*	
			Cutibacterium anciennement *Propionibacterium*	*acnes*	Croissance possible en aérobiose
	Négatif	Aéro-anaérobie facultatif	*Escherichia*	*coli*	Famille des *Enterobacterales* *anciennement *Enterobacter aerogenes* **anciennement *Calymmatobacterium granulomatis*
			Klebsiella	*pneumoniae* *oxytoca* *aerogenes** *rhinoscleromatis* *granulomatis***	
			Enterobacter	*cloacae*	
			Serratia	*marcescens*	
			Proteus	*mirabilis* *vulgaris / penneri*	
			Citrobacter	*koseri* *freundii*	
			Morganella	*morganii*	
			Providencia	*rettgeri*	
			Plesiomonas	*shigelloides*	
			Shigella spp.		
			Salmonella	*enterica subsp. enterica*	Principaux pathovars : Typhi Paratyphi A, B et C Enteritidis Typhimurium
			Yersinia	*pestis* *enterocolitica*	
			Vibrio	*cholerae*	
			Aeromonas	*hydrophila*	

Forme	Gram	Type respiratoire	Genre	Espèce	Particularités
Bacilles	Négatif	Aérobie	*Pseudomonas*	*aeruginosa*	
			Burkholderia	*mallei / pseudomallei*	
			Stenotrophomonas	*maltophilia*	
			Acinetobacter	*baumannii*	
			Legionella	*pneumophila*	
			Haemophilus	*influenzae* *ducreyi*	
			Pasteurella	*multocida*	
			Francisella	*tularensis*	Auxotrophe pour la cystéine
			Brucella	*melitensis* *abortus* *suis*	
			Bartonella	*henselae* *quintana* *bacilliformis*	Croissance lente
		Microaérophile	*Campylobacter*	*jejuni* *coli* *fetus*	
			Helicobacter	*pylori*	
			Streptobacillus	*moniliformis*	
			Spirillum	*minus*	Non cultivable *in vitro*
		Anaérobie strict	*Bacteroides*	*fragilis (groupe)*	
			Prevotella	*melaninogenica*	
			Fusobacterium	*nucleatum* *necrophorum*	
			Porphyromonas	*gingivalis*	
		Non déterminé	*Tropheryma*	*whipplei*	Croissance très lente. Gram positif dans les tissus
			Coxiella	*burnetii*	Strictement intracellulaire
Groupe des bactéries HACCEK (bactéries à Gram négatif et à pousse lente et/ou difficile) : *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.					

Famille	Genre	Espèce	Particularités
Spirochaetaceae	*Treponema*	*pallidum subsp. pallidum* *pallidum subsp. pertenue* *pallidum subsp. endemicum* *carateum*	Spiralés, mobiles
	Borrelia	*burgdorferi* *recurrentis* *duttonii*	
	Leptospira	*Interrogans* *biflexa*	
Leptospiraceae	*Leptospira* spp.		
Mycobacteriaceae	*Mycobacterium*	complexe *tuberculosis* *ulcerans* *abcessus* *marinum* complexe *avium* *kansasii* *xenopi* *leprae**	Bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) colorables par la méthode de Ziehl & Neelsen Croissance lente à très lente *non cultivable *in vitro*
Rickettsiaceae	*Rickettsia*	*prowazekii* *rickettsii* *typhi* *conorii* *sibirica* *akari* *africae* *felis*	Intracellulaires stricts
	Orientia	*tsutsugamushi*	
Chlamydiaceae	*Chlamydia*	*trachomatis*	Intracellulaires stricts
	Chlamydophila	*pneumoniae* *psittaci*	
Mycoplasmataceae	*Mycoplasma*	*pneumoniae* *hominis* *genitalium*	Mollicutes sans paroi Intracellulaires stricts
	Ureaplasma	*urealyticum* *parvum*	

Classification des principaux virus pathogènes chez l'homme

Les virus pathogènes chez l'homme ne représentent qu'une petite partie de la population virale existant dans l'univers. La classification des virus humains est assez évolutive notamment à cause de la découverte de nouveaux virus (émergences virales, avancées technologiques diagnostiques) mais aussi à cause des évolutions taxonomiques comme la création de nouvelles familles et la réassignation de certains virus. Il est proposé ici une classification par familles qui montre un panorama des principaux virus pathogènes chez l'homme. La séparation en « virus en ARN » et « virus à ADN » permet de retenir pour les différentes familles, l'un des principaux éléments d'identification d'un virus. La symptomatologie clinique au cours des infections virales est souvent non spécifique, et plusieurs agents sont habituellement évoqués. Si la classification par familles permet une connaissance académique des virus, elle peut être moins opérationnelle en pratique médicale, quand il faut partir d'un syndrome ou d'un contexte clinique et évoquer les principaux virus pouvant être incriminés. Il est donc aussi proposé dans ce chapitre une liste de quelques syndromes cliniques pouvant être d'étiologie virale, avec les agents souvent en cause, avec comme objectif de guider rapidement les investigations diagnostiques en routine clinique. Par ailleurs, plusieurs familles de virus avec des atteintes cliniques variables sont parfois regroupées au sein d'une même entité sur la base d'un critère épidémiologique par exemple ; c'est le cas notamment des arboviroses.

Virus à ARN			
Famille	***Genre***	**Espèce ou nom du virus**	**Maladie**
Picornaviridae	***Enterovirus***	Entérovirus A, B, C et D (Poliovirus 1-3 ; Coxsackievirus A-B, Echovirus, Entérovirus-A71, -D68, -D70…)	Poliomyélite Atteintes neurologiques, respiratoires, cutanéo- muqueuses, ophtalmologiques, digestives, cardiovasculaires…
		Rhinovirus A, B et C	Rhume banal, rhinopharyngites, rarement infections respiratoires basses chez les sujets fragiles.
	Parechovirus	Paréchovirus humains	Tableaux de sepsis, ou neuro-méningés du nouveau-né et du nourrisson de moins de 3 mois.
	Hepatovirus	Virus de l'hépatite A (HAV)	Hépatite
Caliciviridae	***Norovirus***	Norovirus	Gastro-entérite aiguë
	Sapovirus	Sapovirus humains	
Hepeviridae	***Orthohepevirus***	Virus de l'hépatite E (HEV)	Hépatite
Astroviridae	***Astrovirus***	Astrovirus humains	Gastro-entérite aiguë
Reoviridae	***Rotavirus***	Rotavirus A, B et C	Gastro-entérite aiguë
Togaviridae	***Rubivirus***	Virus de la rubéole	Rubéole
	Alphavirus	Virus du chikungunya (CHIKV)	Syndrome fébrile arthralgique, méningo-encéphalite
Orthomyxoviridae	***Influenzavirus***	Virus influenza A, B, C	Grippe
Pneumoviridae	***Orthopneumovirus***	Virus respiratoire syncytial (RSV) A-B	Bronchiolite du nourrisson, infections du sujet âgé
	Metapneumovirus	Métapneumovirus humain A-B	Infections respiratoires des enfants et des sujets fragiles.

Virus à ARN			
Famille	***Genre***	**Espèce ou nom du virus**	**Maladie**
Paramyxoviridae	***Respirovirus***	Virus parainfluenza 1 et 3	Infections respiratoires hautes et basses
	Rubulavirus	Virus parainfluenza 2 et 4	Infections respiratoires hautes et basses
		Virus des oreillons	Oreillons
	Morbillivirus	Virus de la rougeole	Rougeole
	Henipavirus	Virus Hendra et Virus Nipah	Atteintes respiratoires, encéphalites
Rhabdoviridae	***Lyssavirus***	Virus de la rage	Rage
Coronaviridae	***Coronavirus humains classiques***		
	Alphacoronavirus	HcoV-229E et HcoV-NL63	Rhume banal, rhinopharyngites, rarement infections respiratoires basses chez les sujets fragiles.
	Betacoronavirus	HcoV-OC43 et HcoV-HKU1	
	Coronavirus humains émergents		
	Betacoronavirus	SARS-CoV	SARS
		MERS-CoV	MERS
		SARS-CoV-2	COVID-19
Retroviridae	***Lentivirus***	VIH-1 et VIH-2	Infection à VIH
	Deltaretrovirus	HTLV-1 et HTLV-2	Leucémie/lymphome à celles T de l'adulte, paraparésie spastique tropicale
Non attribué (Virus satellite)	***Deltavirus***	Virus de l'hépatite delta (HDV)	Hépatite
Flaviviradae	***Flavivirus***	Virus de la fièvre jaune (YFV) Virus de la dengue (DENV) 1-4 Virus Zika (ZIKV) Virus West Nile (WNV) Virus de l'encéphalite japonaise (JEV) Virus de l'encéphalite à tiques (TBEV)	Fièvre jaune, fièvre hémorragique Dengue, fièvre hémorragique Maladie à virus Zika Encéphalite Encéphalite Encéphalite
	Hepacivirus	Virus de l'hépatite C (HCV)	Hépatite
Filoviridae	***Ebolavirus***	Virus Ebola, Virus Soudan…	Maladie à virus Ebola, fièvre hémorragique
	Marburgvirus	Virus Marburg	Maladie à virus Marburg, fièvre hémorragique
Phenuiviridae	***Phlebovirus***	Virus de la fièvre de la vallée du Rift	Fièvre de la vallée du Rift
Nairoviridae	***Orthonairovirus***	Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo
Hantaviridae	***Orthohantavirus***	Virus Hantaan, virus Seoul	Fièvre hémorragique avec syndrome rénal
		Virus Puumala	Néphropathie épidémique
		Virus Sin Nombre, Virus Andes	Syndrome pulmonaire à hantavirus
Arenaviridae	***Mammarenavirus***	Virus Lassa	Fièvre Lassa
		Virus de le chorioméningite lymphocytaire (LCMV)	Chorioméningite lymphocytaire
		Virus Junin, Machupo…	Fièvre hémorragique

Virus à ADN			
Famille	**Genre**	**Espèce ou nom du virus**	**Maladie**
Parvoviridae	***Erythroparvovirus***	Primate erythroparvovirus 1 ou Parvovirus B19	Mégalérythème épidémique, arthralgies, erythroblastopénie aiguë, anémie chronique chez l'immunodéprimé (ID)
	Bocaparvovirus	Bocavirus humain 1	Infections respiratoires
Papillomaviridae	***Papillomavirus***	Papillomavirus humains (HPV)	Lésions bénignes (verrues, condylomes, papillomatose laryngée…) et cancers (col de l'utérus, anus, oropharynx…)
Polyomaviridae	***Polyomavirus***	Virus BK	Néphropathie (transplanté rénal), cystite hémorragique (ID)
		Virus JC	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez l'ID
Adenoviridae	***Mastadenovirus***	Adénovirus humains (HAdV)	Infection ORL/respiratoire, conjonctivite, diarrhée, cystite hémorragique, atteinte SNC…, infections sévères chez l'ID
Hepadnaviridae	***Orthohepadnavirus***	Virus de l'hépatite B (HBV)	Hépatite
Herpesviridae	**Sous-famille *Alphaherpesvirinae***		
	Simplexvirus	Virus herpes simplex 1 (HSV-1) Virus herpes simplex 2 (HSV-2)	Herpès cutanéo-muqueux, encéphalite, méningite, atteintes viscérales chez l'ID
		Virus B du singe (BV)	BV : zoonose, encéphalomyélite humaine mortelle
	Varicellovirus	Virus de la varicelle et du zona (VZV)	Varicelle, zona
	Sous-famille *Betaherpesvirinae*		
	Cytomegalovirus	Cytomégalovirus humain (HCMV)	Syndrome mononucléosique, maladie à CMV chez l'ID (rétinite, pneumopathie, encéphalite, colite…)
	Roseolovirus	Virus herpès humain 6A (HHV-6A) Virus herpès humain 6A (HHV-6B)	Roséole infantile ou exanthème subit, infections chez l'ID (encéphalite, hépatite, aplasie médullaire…)
		Virus herpès humain 7 (HHV-7)	Exanthème subit ? pityriasis ?
	Sous-famille *Gammaherpesvirinae*		
	Lymphocryptovirus	Virus Epstein-Barr (EBV)	Mononucléose infectieuse, syndromes lymphoprolifératifs chez l'ID
	Rhadinovirus	Virus herpès humain 8 (HHV-8)	Maladie de Kaposi et lymphomes chez l'ID
Poxviridae	***Orthopoxvirus***	Virus de la variole Virus monkeypox Virus de la vaccine	Variole Variole simienne Vaccine
	Parapoxvirus	Virus de l'Orf	Orf
	Molluscipoxvirus	Virus du molluscum contagiosum	Molluscum contagiosum

Principaux syndromes cliniques viraux		
Syndromes	**Virus classiquement recherchés**	**Autres virus pouvant être incriminés**
Infections respiratoires	Virus influenza Virus parainfluenza humains Virus respiratoire syncytial et Métapneumovirus humain Rhinovirus, Entérovirus D-68,… Coronavirus classiques et émergents Adénovirus humains	Bocavirus humain Polyomavirus KI et WU EBV, HSV, CMV, VZV (ID) Hantavirus Virus de la rougeole
Gastro-entérites aiguës	Rotavirus Norovirus, Sapovirus Adénovirus humains Astrovirus humains	Picornavirus (genres Kobuvirus, Cosavirus et Salivirus)
Infections du système nerveux	**Méningites**	
	HSV-2 Entérovirus VZV	Virus des oreillons VIH LCMV
	Encéphalites	
	HSV-1 +++ et HSV-2 VZV CMV, EBV, HHV-6 (ID)	Arbovirus (Genres Flavivirus, Alphavirus, Phlebovirus…) Virus de la rage Virus B du singe Virus Nipah et Hendra
	Atteintes subaiguës ou chroniques du système nerveux central	
	Entérovirus HSV-2, VZV	Virus influenza HTLV-1 Virus de la rage
Atteintes cutanéo-muqueuses	**Éruptions maculeuses ou maculo-papuleuses**	
	Virus de la rougeole Virus de la rubéole Parvovirus B19 HHV-6	EBV CMV Entérovirus HIV Autres : Adénovirus, HBV, Arbovirus…
	Lésions vésiculeuses/ulcérations	
	HSV VZV Entérovirus	
	Lésions pustuleuses et papulo-vésiculo-pustuleuses	
	Poxvirus	
	Lésions tumorales et papulo-nodulaires	
	HPV HHV8 Poxvirus	

Principaux syndromes cliniques viraux		
Syndromes	**Virus classiquement recherchés**	**Autres virus pouvant être incriminés**
Infections oculaires	**Conjonctivites**	
	Adénovirus humains HSV Entérovirus	Virus du Molluscum Contagiosum
	Kératites	
	HSV, VZV Entérovirus Adénovirus humains	Virus de la rougeole Virus Chikungunya Virus Zika…
	Autres atteintes	
	HSV, VZV, CMV, EBV Adénovirus Virus de rougeole, virus des oreillons, virus de la rubéole	Virus influenza HIV Arbovirus…
Infections congénitales et périnatales	**Infections congénitales**	
	Virus de la rubéole CMV, HSV, VZV Parvovirus B19	
	Infections périnatales	
	HSV, VZV Entérovirus HBV HIV	
Hépatites	HAV, HBV, HCV, HDV, HEV	CMV, HSV, EBV, VZV… Adénovrus Entérovirus Arbovirus
	Parvovirus B19 Adénovirus	

Classification des principaux parasites pathogènes chez l'homme

Les parasites sont des organismes eucaryotes uni ou pluri cellulaires qui vivent au dépens de leur hôte et qui sont connus depuis l'antiquité. La relation entre le parasite est l'hôte n'est pas unidirectionnelle ce qui a amené de nombreux auteurs à parler de relation réciproques. Ainsi une coévolution dynamique s'installe entre l'hôte et le parasite liée à l'équilibre entre le pouvoir pathogène du parasite et les défenses de l'hôte. Les manifestations cliniques des parasitoses sont principalement imputées à la réponse du système immunitaire de l'hôte vis-à-vis de son agresseur. Cette équilibre fragile indispensable à la survie du parasite explique la grande variabilité cliniques allant du portage asymptomatique à la forme aiguë ou chronique.

Concernant les parasitoses humaines, la classification est basée sur des critères morphologiques mais celle-ci est aujourd'hui en perpétuel remaniement puisque fondée également sur des critères génétiques. Ceux-ci sont extrêmement variés tant du point de vue morphologique que biologique. En outre cette variabilité se retrouve au sein d'une famille et même au cours du cycle ou stade de développement d'un parasite. Classiquement on dissocie : les protozoaires, organisme unicellulaires doués de mouvement se présentant sous une forme asexuée ou sexuée ; les métazoaires incluant les plathelminthes et helminthes passant par les formes embryonnaires, larvaires puis adultes.

Embranchement ou classe	Genre	Espèce	Caractéristiques de la maladie
Protozoaires			
Sporozoaires	*Plasmodium*	*falciparum* *vivax* *ovale* *malariae* *knowlesi*	**Paludisme** inoculé par un moustique du genre Anopheles. Fièvre brutale, malaise général, céphalées et troubles digestifs. L'accès grave est une urgence vitale et thérapeutique.
	Toxoplasma	*gondii*	Asymptomatique dans 80-90% des cas chez l'immunocompétent. La réactivation de la **toxoplasmose** est grave et mortelle chez l'immunodéprimé si non traitée (VIH évolué …)
	Cryptosporidium	*parvum* ***hominis***	La **cryptosporidiose** est une cause fréquente de diarrhée profuse liquidienne et sévère chez l'immunodéprimé.
	Cystoisospora	*belli*	**Cystoisporose** : diarrhée chronique
	Cyclospora	*cayetanensis*	**Cyclosporose** : contamination hydrique et alimentaire. Diarrhée aqueuse résolutive chez l'immunocompétent.
	Sarcocystis	*hominis* *suihominis* *nesbitti*	La **sarcocystose** souvent asymptomatique ou bénigne (fièvre modérée, diarrhées…). Kyste musculaire et myosite possibles pour des espèces non inféodées à l'homme.
Rhizopodes	*Entamoeba*	*histolytica*	L'**amoebose digestive** avec le syndrome dysentériforme non fébrile. L'amoebose tissulaire avec l'abcès hépatique classique
	Acanthamoeba sp.		L'**acanthamoebose** : fréquente en zone tropicale avec kératite (œil rouge, flou visuelle et douleurs intenses / urgence médicale …)
	Naegleria	*fowleri*	**Méningoencéphalite** primitive chez l'enfant et l'adulte jeune d'issue souvent fatale

Embranchement ou classe	Genre	Espèce	Caractéristiques de la maladie
Flagellés	*Trypanosoma*	*gambiense* *rhodesiense*	**Maladie du sommeil** avec chancre d'inoculation, fièvre, polyadénopathies cervicales et éventuelle méningoencéphalite.
	Leishmania	*cruzi*	**Maladie de Chagas** transmise par une punaise hématophage. Le chagome initial et ou la organomégalie tardive imposent confirmation parasitologique et traitement adapté.
		donovani *infantum*	**Leishmaniose viscérale** infantile avec la Triade : fièvre + pâleur + splénomégalie.
		tropica *major*	**Leishmaniose cutanée** : lésion unique ou multiples ulcérées circonscrites indolores et d'évolution torpide sans diagnostic et traitement
	Leishmania	*guyanensis* *mexicana braziliensis*	**Leishmaniose cutanéo-muqueuse** avec atteinte nasale, buccale et du larynx.
	Trichomonas	*vaginalis*	La **trichomonose** est une IST cosmopolite. Vulvovaginite aiguë chez la femme. Paucisymptomatique chez l'homme avec urétrite aiguë.
	Trichomonas	*intestinalis*	Est considéré plus commensal que pathogène. Importance de la corrélation et du retentissement clinique.
	Giardia	*intestinalis*	**Giardiose** : transmission interhumaine directe (diarhée modérée à profuse + épigastrealgies. syndrome de malabsorption si chronique).
Ciliés	*Balantidium*	*coli*	**Balantidiose** transmise à l'homme par des kystes provenant des fécès de porc. Asymptomatique et parfois similaire à l'amoebose colique.

Embranchement ou classe	Genre	Espèce	Caractéristiques de la maladie
Helminthes			
Nématodes	*Trichuris*	*trichiura*	**Trichocéphalose** : lié au péril fécal, algies abdominales + anémie si chronique et forte charge parasitaire infectante.
	Enterobius	*vermicularis*	**Oxyurose** : prurit anal vespéral + irritabilité…
	Ascaris	*lumbricoides*	**Ascaridiose** : de asymptomatique au syndrome de Löffler(invasion) et digestif de la phase d'état.
	Ancylostoma	*duodenale*	**Ankylostomose** : pénétration transcutanée larvaire avec catarrhe des gourmes (migration) puis diarrhée et anémie en phase d'état.
	Necator	*americanus*	
	Strongyloides	*stercoralis*	**Anguillulose** : passage larvaire transcutané, de asymptomatique au *Löffler*, la dermatite linéaire rampante (*larca currens*) au syndrome digestif ou systémique chez l'ID.
	Ancylostoma	*brasiliensis*	**Dermatite ankylostomienne** ou Larva migrans cutané ankylostomienne (LMCA) avec le trajet serpigineux prurigineux.
	Toxocara	*canis*	**Toxocarose** : souvent asymptomatique, asthénie, fièvre, hépatosplénomégalie, signes pulmonaires (Löffler). Neurotoxocarose et toxocarose oculaire possible
	Anisakis	*marina*	**Anisakiose** : ingestion de poisson de mer cru. Syndrome pseudo ulcéreux ou manifestations allergiques…
	Trichinella	*spiralis*	**Trichinellose** : ingestion de viande cru ou peu cuite puis fièvre + œdème palpébral + myalgies.
	Gnathostoma	*spinigerum* *hispidum*	**Gnathostomose** : ingestion de viande ou de poisson cru avec œdème sous-cutané érythémateux, migratoire et intermittent.
	Angiostrongylus	*cantonensis*	**Angiostrongylose** : ingestion d'escargots, de légumes mal cuits ou d'eau infestés. Méningite à éosinophiles. Grave
	Wuchereria	*bancrofti* *pacifica*	**Filariose lymphatique** : de la lymphangite aiguë des membres à l'adéno-lymphocèle.
	Brugia	*malayi*	**Filariose lymphatique** : éléphantiasis.
	Onchocerca	*volvulus*	**Onchocercose** : piqûre de simulie, prurigo, nodules et cécité **en bonne voie d'éradication mondiale** grâce à L'Ivermectine.
	Loa	*loa*	**Loaose** : strictement africaine, piqûre de Taon, reptation du ver sous cutanée ou sous conjonctivale, œdème de Calabar…
	Dracunculus	*medinensis*	**Dracunculose** : ingestion eau contenant des cyclops, ulcération et ver adulte sous cutané.

Embranchement ou classe	Genre	Espèce	Caractéristiques de la maladie
Trématodes	*Fasciola*	*hepatica/gigantica*	**Distomatoses hépatobiliaires** de la grande douve : ingestion de cresson ou de mâche sauvages crus. Angiocholite
	Dicrocoelium	*dendriticum*	Ingestion de la petite douve des abats d'animaux infestés : œufs en transit simple.
	Clonorchis	*sinensis*	Douves d'Asie, ingestion de poisson cru d'eau douce. Asymptomatique à bénigne
	Opistorchis	*felineus/viverrini*	
	Fasciolopsis	*buski*	Distomatoses intestinales : ingestion de châtaignes ou de poisson d'eau douce en Asie et Afrique. Syndrome digestif bénin.
	Metagonimus	*yokogawaï*	
	Heterophyes	*heterophyes*	
	Paragonimus	*westermani africanus*	**Distomatoses pulmonaires** : ingestion de crabes ou crevettes infestés d'eau douce. Pseudobacillose pulmonaire sans fièvre
	Schistosoma	*haematobium*	**Schistosomose ou bilharziose urinaire** : bain en eaux douces stagnantes. Hématurie macroscopique maitre symptôme pour le diagnostic en zone endémique.
		mansoni intercalatum	**Schistosomose intestinale** : du syndrome digestif polymorphe à la fibrose hépatique (de Symmers) avec hypertension portale.
	Schistosoma	*japonicum mekongi*	**Schistosomose artério-veineuse** : la plus cirrhogène si non diagnostiquée et traitée.
Cestodes	*Taenia*	*saginata solium*	**Taeniose intestinale** à *saginata* : ingestion de viande mal cuite, syndrome digestif polymorphe +ou- prurit anal. **Neurocysticercose** à *solium* : nodules sous cutanés intracrâniens, comitialité…
	Hymenolepis	*nana*	**Hyménolépiose** : souvent asymptomatique
	Diphyllobothrium	*latum*	**Bothriocéphalose** : ingestion de poisson cru d'eau douce. De asymptomatique à l'anémie
	Multiceps	*multiceps*	**Cénurose** : ingestion d'eau ou de crudités souillés : des nodules sous cutanés à l'atteinte oculaire ou cérébrale (exceptionnels cas humains).
	Echinococcus	*granulosus*	**Hydatidose** à *granulosus* : ingestion d'embryophores sur le pelage des canidés et viscères des ruminants. Longtemps asymptomatique, les kystes hépatique ou extra-hépatique sont souvent de découverte fortuite dont hépatomégalie isolée, atteinte pulmonaire avec vomique hydatique. Risque de fissuration.
		multilocularis	**Hydatidose** à *multilocularis* : ingestion de fruits sauvages infestés. Durablement asymptomatique, la forme pseudo-tumorale pulmonaire est une des hypothèses diagnostiques. Atteinte hépatique sévère et grave.

Classification des principaux champignons pathogènes chez l'homme

Les champignons microscopiques ou micromycètes sont ubiquitaires et sont souvent des saprophytes du milieu extérieur. Certaines espèces vivent aux dépens de l'Homme.

Morphologiquement, il s'agit, soit de levures (micro-organismes unicellulaires, ronds ou ovalaires se reproduisant par bourgeonnement tels que *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*), soit de filaments tubulaires, ramifiés, cloisonnés (*Aspergillus fumigatus*, *Fusarium*…) ou non cloisonnés (zygomycètes, agents de mucormycose ...). Certains champignons à filaments mélanisés sont des agents de phaeohyphomycoses (*Alternaria*, *Cladosporium*…). Les champignons dimorphiques, agents de mycoses tropicales résistent sous leur forme filamenteuse dans le milieu extérieur et se transforment chez l'homme infecté en forme levure souvent redoutable (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*…). Certains champignons sont considérés inclassables tels que, *Pneumocystis jirovecii* espèce non cultivable et les microsporidies qui sont depuis peu classés dans le règne des Fungi.

Tableau 1. Classification des principales mycoses cutanéo-muqueuses rencontrées et leurs agents responsables

Appellations cliniques	Principaux champignons responsables	Caractéristiques de la maladie
Mycoses superficielles (peau et phanères)		
Teignes du cuir chevelu	Champignons filamenteux kératinophiles. *Microsporum langeronii* *Microsporum audouinii* *Microsporum canis* *Nanizzia gypsea (ex M. gypseum)* *Trichophyton violaceum* *Trichophyton soudanense* *Trichophyton tonsurans* *Trichophyton mentagrophytes* *Trichophyton schoenleinii*	Contamination par contact direct ou indirect (peignes, brosses…). **Teignes tondantes microsporiques** à grandes plaques. Alopécie squameuse non définitive (cheveux cassés court à bulbe conservé). Lumière wood + (fluorescence verte). **Teignes tondates trichophytiques** à petites plaques d'alopécie pouvant fusionner (cheveux cassés à bulbe conservé). Wood négatif. **Teignes suppurées induites par des** espèces d'origine animale ou tellurique. Placards ronds très inflammatoires, prurigineux et pustuleux (pus jaunâtre du kérion du cuir chevelu ou sycosis de la barbe). **Teignes faviques** à croûtes jaunâtres et friables emprisonnant le cheveu et fusionnant en godet favique (Wood+, odeur de souris) à l'origine **de l'alopécie définitive**.
Dermatophytes de la peau et des plis	*Epidermophyton floccosum* *Trichophyton rubrum* *Trichophyton mentagrophytes* *Trichophyton soudanense*	**L'épidermophytie circinée** : érythème qui s'étale en anneau ou cercle à bordure saillante vésiculeuse ou squameuse. Prurit inconstant. **L'intertrigo inter-orteils** des petits plis, prurigineux, fissuraire et macérant induisant une plaque fibreuse blanchâtre. **L'intertrigo des grands plis** souvent symétrique avec des macules prurigineuses finement squameuses à bordure érythémato-vésiculeuse.
Pseudodermatophytose ou scytalidiose	Moississures phytopathogènes des plantes *Scytalidium* sp. *Neoscytalidium dimidiatum*	**L'onyxis** distal des ongles des pieds avec parfois hyperkératose et dyshidrose plantaire associé à des intertrigos inter-orteils avec un aspect farineux. Possible atteinte palmaire mais moins fréquente.

Tableau 1. Classification des principales mycoses cutanéo-muqueuses rencontrées et leurs agents responsables

Appellations cliniques	Principaux champignons responsables	Caractéristiques de la maladie
Onyxis et périonyxis	*Trichophyton rubrum* *Trichophyton mentagrophytes* *Trichophyton soudanense* *Trichophyton interdigitale* *Scytalidium* sp. *Acremonium* sp., *Fusarium* sp. *Candida albicans*	**L'onychomycose latéro-distale** : la plus fréquente des ongles des pieds. Lit de l'ongle siège d'une tache jaunâtre qui s'étend à la matrice avec une hyperkératose friable. **L'onychomycose proximale** des replis sous unguéaux et/ou de la lunule d'où émerge une lésion blanchâtre allant vers la tablette unguéale. **L'onychomycose à Candida** est un péri-onyxis inflammatoire (tendu et algique).
Pityriasis versicolor Pityriasis capitis	*Malassezia* sp. Levures commensales de la peau	**Macules arrondies** squameuses peu ou non prurigineuses bien délimitées de tailles et de couleurs variables (jaune chamois au brun), au niveau des épaules, avant-bras, tronc (squames aisément détachables). **Hyperkératose du cuir chevelu** peu ou non prurigineuse sans atteinte du folli-cule pileux.
Tinea nigra palmaire, plantaire	Levure géophile et halotolérante *Hortaea werneckeii*	Contamination via des substrats riches en sel (plantes ou herbes). Lésion maculaire souvent unique hyper-pigmentée palmaire et parfois plantaire ou du reste du corps.
Piedra blanche (creux axillaires, plis inguinaux)	*Trichosporon ovoides* *Trichosporon inkin*	Nodules blanc-grisâtres collés sur des poils envahis mais non cassés. Prurit pubien.
Mycoses des muqueuses		
Candidoses oropharyngées et buccales	*Candida albicans, Candida* sp.	**Muguet** avec érythème buccal recouvert d'un enduit blanchâtre ferme se détachant facilement. Brûlures et goût métallique. Chéilite angulaire (perlèche).
Candidose digestive		**Candidose œsophagienne** de l'immunodéprimé (ID) avec dysphagie, anorexie, cachexie
Candidose génitale		**Candidose vulvovaginale** est très fréquente prurit, brûlures, dyspareunies et leucorrhées caillebotées.

Tableau 2. Classification des principales mycoses profondes et leurs agents responsables		
Appellations cliniques	**Principaux champignons responsables**	**Caractéristiques de la maladie**
Mycoses sous-cutanées		
Mycétome fongique	*Madurella mycetomatis* *Falciformispora senegalensis* (ex. *Leptosphaeria senegalensis*) *Pseudallescheria boydii, Acremonium* sp. *Medicopsis romeroi* (ex. *Pyrenochaeta romeroi*) *Neotestudina rosatii*	**Inoculation accidentelle le plus souvent (70 %) au niveau du pied** (70 %). Nodules pouvant se fistuliser et libérer, selon l'espèce, des grains visibles, noirâtres ou blanchâtres. Les 3 foyers principaux sont le Soudan, l'Inde et le Mexique.
Chromomycose ou chromoblastomycose	Phaeohyphomycètes : *Fonsecaea compacta, Fonsecaea pedrosoi* *Phialophora verrucosa, Cladophialophora carrionii* *Exophiala* sp.	**Papules, nodules** verruqueux et squameux confluant en **pseudo-tumeur** ou en chou-fleur. Risque de surinfection bactérienne locale et parfois systémique. **Cellule fumagoïde muriformes visible en microscopie.**
Sporotrichose	*Sporothrix schenckii*	**Inoculation post traumatique** (bois, végétaux). Nodules en chaine lympho-cutanée, violacés et ulcérés.
Entomophthoromcoses : Conidiobolomycose Basidiobolomycose	*Conidiobololus coronatus* *Basidiobolus ranarum*	**Inoculation ou inhalation.** **Tuméfaction rhino-faciale** chronique avec obstruction nasale, écoulement nasale, sinusite chronique et déformation. **Plaques érythémateuses** ou **Nodules dermo-hypodermiques** fermes et indolores ou ulcérés. Forme gastro-intestinales pseudo-bacillaire ou pseudo-tumorale (diagnostic histologique correctif). **Forme disséminée exceptionnelle.**
Lobomycose	*Lacazia loboi*	**Mycoses chéloïdienne de l'Amazonie** d'évolution lente et progressives. *Nodules indurés chéloïdes* du tronc, des fesses ou des jambes sans diffusion.
Rhinosporidiose	*Rhinosporidium seeberi* (apparenté mycose)	**Granulomatose chronique des muqueuses** avec polypes friables rouges avec obstruction nasale unilatérale et épistaxis. Atteinte oculaire avec conjonctivite chronique (photophobie, larmoiement…)
Agents de phaeohyphomycoses	Opportunistes mélanisés des plantes et sols (noirâtre/culture) *Alternaria* sp., *Exophiala*, sp., Curvularia sp.	**Alternariose cutanée** érythèmateuse, nodulaire végétante. **Alternariose sinusienne** ou respiratoire possibles.

Tableau 2. Classification des principales mycoses profondes et leurs agents responsables		
Appellations cliniques	**Principaux champignons responsables**	**Caractéristiques de la maladie**
Mycoses profondes ou systémiques		
Histoplasmose à petites levures	*Champignons dimorphiques :* *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*	**Asymptomatique 50-90% des cas** exposant à la réaction si ID. **Histoplasmose pulmonaire aiguë** avec fièvre, céphalées, asthénie, toux et risque de dissémination. Forme nodulaire, pseudo tumorale de découverte fortuite (histoplasmome).
Histoplasmose à grandes levures	*Histoplasma capsulatum var. duboisii*	**Forme cutanée africaine** avec papulo-nodules ou abcès. **Forme générale plus tardive**, avec abcès osseux froids, adénopathies indolores fermes et volumineuses.
Blastomycose	*Blastomyces dermatitidis*	**Endémique en Amérique du Nord.** **Forme pulmonaire** avec toux sèche, fièvre, algies thoraciques et hémoptysies. **Forme cutanée verruqueuse** plutôt africaine avec atteinte osseuse.
Coccidioidomycose	*Coccidioides immitis*	**Syndrome grippal** avec rach cutané **Pneumopathie nodulaire** ou cavitaire, parfois disséminée si ID. Aux zones désertiques ou semi-arides d'Amérique.
Paracoccidioidomycose	*Paracoccidioides brasiliensis*	**Pneumopathie chronique** infiltrative **Nodules cutanéo-muqueux** parfois ulcérés du visage. En Amérique Centrale et du Sud.
Penicilliose	*Talaromyces (ex-Penicillium) marneffei*	**Forme du patient VIH** fébrile avec nodules ombiliqués ou papulo-pustules nécrotiques et/ou hépatosplénomégalie. Asie du Sud-Est.

Tableau 2. Classification des principales mycoses profondes et leurs agents responsables

Appellations cliniques	Principaux champignons responsables	Caractéristiques de la maladie
Candidoses	Champignons opportunistes levuriformes : *Candida albicans* (endogène) *Candida auris* (exogène) *Candida* sp.	**Candidose disséminée** : sans spécificité clinique avec fièvre persistante sous ATB à documenter (endocardite, forme hépato-splénique …).
Cryptococcoses	*Cryptococcus neoformans* *Cryptococcus gattii* (fiente de pigeons…).	**Cryptococcose méningée et encéphalitique** avec HTIC. **Cryptococcose respiratoire** modérée. **Cryptococcose cutanée primitive** ou secondaire papulo-nodulaire ombiliquée.
Aspergilloses	Champignons opportunistes filamenteux : *Aspergillus fumigatus* *Aspergillus* sp.	**Aspergillose pulmonaire invasive** de l'ID neutropénique. **Aspergillome** dans une cavité post bacillaire (balle fongique) avec toux, expectorations, hémoptysies…
Hyalohyphomycoses	Autres champignons hyalins *Acremonium,* *Chrysosporium,* *Fusarium,* *Scedosporium, Scopulariopsis*…	**Fusariose** oculaire (kératite/lentilles) cutanée, unguéale voire pulmonaire ou disséminé de l'ID. **Scedosporiose respiratoire** (après colonisation sur mucoviscidose), **cutanée** (post inoculation traumatique) **disséminée** (endocardite, abcès cérébral)
Phaeohyphomycoses	Autres champignons noirs, dématies *Alternaria, Aureobasidium, Bipolaris, Cladosporium, Drechslera, Exophiala, Cladophialophora, Wangiella*…	**Mycoses profondes** sur terrain ID et pulmonaire, cérébrale (avec *C. bantania* neurotrope) ou disséminé. Traitement non codifié.
Mucormycoses	Saprophyte du sol et du compost *Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Lichtheimia* (ex : *Absidia*)	**Forme rhino-orbito-cérébrale** sévère chez le diabétique… **Formes pulmonaire, invasive de l'ID Forme cutanée primitive** ou secondaire. **Forme digestive** plus rare.
Pneumocystose	Champignons non classés : *Pneumocystis jirovecii*	**Pneumopathie interstitielle** de l'ID évitée depuis la recommandation universelle de prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole.
Microsporidiose	*Enterocytozoon bieneusi* *Encephalitozoon intestinalis*	**Diarrhée chronique** chez l'ID et **bénigne** chez l'immunocompétent.

Technique, résultats et interprétation des prélèvements

1. L'examen cytobactériologique des urines (ECBU)

1.1. Le prélèvement

Il est important de respecter rigoureusement les règles d'antisepsie, de recueil et de conservation pour une interprétation correcte de l'examen cytobactériologique des urines (ECBU).

Classiquement, il faut éliminer les premières urines et recueillir l'urine du **milieu de jet** (recueil dit « à la volée ») dans un flacon stérile (au moins 20 ml) en prenant soin de ne pas toucher le bord supérieur du récipient. La recherche des mycobactéries ou d'oeufs de *Schistosoma haematobium* se fera sur la totalité de la miction du matin, 3 jours de suite.

Chez la femme, la difficulté est d'éviter la contamination du prélèvement par la flore commensale de l'urètre et de la région génitale externe. Il faut donc rappeler à la patiente l'importance de se laver les mains puis de faire une toilette soigneuse du méat et de la région vulvaire d'un seul geste de l'avant vers l'arrière avec du savon doux (en rinçant bien) puis de faire le prélèvement du 2e jet en écartant les petites et les grandes lèvres.

Pour les hommes, le décalottage du gland est nécessaire. Dans les prostatites, le recueil des urines se fait au milieu du jet.

Chez le nourrisson ou le jeune enfant, l'usage d'un collecteur d'urine peut s'avérer nécessaire. Ce dispositif, stérile, à usage unique, se pose après désinfection soigneuse et ne peut être laissé en place plus de 30 minutes. L'urine peut également être saisie «à la volée» au moment du change.

Chez un patient sondé, après lavage simple des mains, le prélèvement peut être fait directement par ponction de la sonde : clamper la sonde au-dessous du site de ponction 10 minutes (mettre une compresse entre le clamp et la sonde pour ne pas l'abîmer), désinfecter le site de ponction avec une compresse stérile imbibée d'antiseptique, prélever les urines à travers le site de ponction avec la monovette ou la seringue stérile, transvaser les urines dans le flacon stérile. Des dispositifs de prélèvement existent actuellement sur les systèmes de sondage.

Chez un patient incontinent, il faut effectuer un sondage intermittent après lavage des mains et recueillir le milieu du jet dans un flacon stérile en faisant attention à ne pas mettre en contact le flacon avec la région génitale.

Dans des circonstances particulières, le prélèvement peut être réalisé par **ponction sus-pubienne** (geste spécialisé) en ponctionnant directement l'urine dans la vessie à l'aide d'une seringue après désinfection soigneuse des téguments.

Dans tous les cas, le flacon doit être fermé hermétiquement, identifié et accompagné d'une prescription précisant l'heure de prélèvement, la température du patient, son traitement antibiotique et toute information utile (patient sondé…).

Les urines doivent être acheminées rapidement au laboratoire afin d'éviter la pullulation microbienne et l'altération des leucocytes. Les conditions de **conservation** sont les suivantes : température ambiante maximum 2 heures ou 24 heures si le flacon contient un conservateur type acide borique ; maximum 24 heures entre 2 et 8°C. Au-delà de 12 heures les leucocytes peuvent s'altérer, se grouper en amas pouvant fausser la numération.

1.2. Analyses biologiques

La réalisation d'un ECBU comporte différentes étapes :

- l'examen macroscopique des urines ;
- l'examen microscopique : dénombrement des **leucocytes** et des **hématies** (à l'état physiologique, l'urine contient moins de 1 000 leucocytes ou hématies par ml), recherche de cristaux, cylindres et de micro-or-

ganismes par **examen direct** et par examen du frottis réalisé à partir des urines et coloré au Gram. La présence de cellules épithéliales d'origine vaginale signe une contamination ;

- la **culture** qui permet une évaluation quantitative de la bactériurie et un antibiogramme.

1.3. Résultats et interprétation (voir le chapitre « Infections urinaires communautaires »)

L'interprétation correcte de l'ECBU doit tenir compte de nombreux paramètres (tableau 1) :

- le **contexte** : terrain particulier (immunodéprimé, patient sondé), existence d'un traitement antibiotique ou antifongique préalable, infection communautaire ou liée aux soins… ;
- la présence d'une fièvre ou de **symptômes** urinaires ;
- la leucocyturie : une leucocyturie ≥ 10^4/ml est le témoin d'un processus inflammatoire. L'absence de leucocyturie a une bonne valeur prédictive négative (80-90%) sauf chez le patient immunodéprimé (neutropénique, greffé) ou en cas d'infection urinaire débutante. La leucocyturie n'a pas d'intérêt chez le patient sondé ou avec une vessie neurologique et ne contribue pas au diagnostic de la colonisation urinaire gravidique.
- la **nature des micro-organismes isolés** : tous n'ont pas le même niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires (tableau 2) ;
- le **nombre de micro-organismes isolés** (caractère mono- ou pluri-microbien des cultures) : en pratique, au-delà de deux types de colonies différentes, l'analyse est en faveur d'une contamination et le prélèvement doit être renouvelé ;
- le taux de la bactériurie (UFC : Unité Formant Colonie) :
  - bactériurie < 10^3 UFC/ml : absence d'infection en l'absence d'antibiothérapie en cours ;
  - bactériurie ≥ 10^5 UFC/ml : infection probable ;
  - entre 10^3 et 10^4 UFC/ml : zone d'incertitude.

Dans les infections communautaires, en présence de signes cliniques et/ou d'une leucocyturie significative, une bactériurie à 10^3 UFC/ml est prise en compte si la bactérie appartient à la catégorie 1 quel que soit le sexe et si elle est de catégorie 2 chez l'homme uniquement. Ce seuil est plus élevé (10^4 UFC/ml) pour les bactéries de la catégorie 2 chez la femme et à 10^5 UFC/ml pour les bactéries de la catégorie 3 quel que soit le sexe.

Chez la femme, il n'y a plus de distinction de seuil entre la cystite et la pyélonéphrite.

Dans les infections liées aux soins, le seuil de la bactériurie est fixé à 10^3 UFC/ml que le patient soit sondé ou non.

La présence d'une bactériurie sans signe clinique doit faire évoquer une colonisation.

La présence de signes cliniques associés à une leucocyturie, même si la culture est négative, doit faire évoquer des bactéries de culture lente ou difficile. En cas de prélèvement par ponction vésicale sus-pubienne, le seuil de significativité de la bactériurie est de 10 UFC/mL et en cas de prélèvement par cystoscopie ou sur urétérostomie, il est de 10^2 UFC/mL.

L'ECBU est un examen bien codifié dont les deux temps critiques sont :

- le prélèvement trop souvent « victime » de son apparente simplicité ;
- l'interprétation microbiologique qui doit s'appuyer sur des arguments décisionnels irréprochables.

Tableau 1. Interprétation de l'ECBU

Signes cliniques	Leucocyturie ≥ 10^4/ml	Nombre d'espèces	Bactériurie	Commentaire
+	+	≤ 2	**Infections communautaires** ≥ 10^3 CFU /mL si bactérie de catégorie 1 et de catégorie 2 chez l'homme uniquement ≥ 10^4 CFU /mL si bactérie de catégorie 2 chez la femme ≥ 10^5 CFU /mL si bactérie de catégorie 2 **Infections urinaires associées aux soins** ≥ 10^3 CFU /mL chez le patient sondé ou non	**Infections urinaires**
+	+		< 10^3 CFU /mL chez le patient non sondé	**Inflammation sans bactériurie :** Antibiotique en cours Bactéries de culture lente ou difficile Etiologie non infectieuse
+	Variable	≤ 2	< 10^3 CFU /mL chez le patient sondé	Antibiotique en cours Bactéries de culture lente ou difficile Etiologie non infectieuse
+	-	≤ 2	≥ 10^5 CFU /mL	**Infection urinaire débutante** (ECBU à refaire) ou chez le patient immunodéprimé possible infection urinaire
-	Variable	≤ 2	≥ 10^3 CFU /mL chez le patient non sondé ≥ 10^4 CFU /mL chez le patient sondé	**Colonisation** **Remarque** : chez le patient sondé : entre 10^4 et 10^5 en faveur d'une colonisation et ≥ 10^5 CFU colonisation ou infection urinaire.
-	Variable		< 10^3 CFU /mL chez le patient non sondé < 10^5 CFU /mL chez le patient sondé	**Absence d'infection urinaire ou de colonisation**
Variable	Variable	≥ 3	/	**Contamination probable :** ECBU à refaire

Tableau 2. Catégorisations des micro-organismes en fonction de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires			
Catégorie 1	**Catégorie 2**	**Catégorie 3**	**Catégorie 4**
Pathogènes systématiquement responsables d'infections urinaires	Pathogènes impliqués dans les infections **nosocomiales** ou s'il y a des **facteurs anatomiques** ou iatrogènes favorisants	Pathogènes **douteux**	Contaminants
Escherichia coli *Staphylococcus saprophyticus* Salmonella Mycobactéries	Entérobactéries *Enterococcus* *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Corynebacterium urealyticum* *Haemophilus*	Staphylococcus coagulase négative *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus* B chez la femme enceinte ou le diabétique *Oligella urethralis* *Aerococcus urinae* *Acinetobacter* *Burkholderia cepacia* *Stenotrophomonas maltophilia* *Candida* spp *(albicans* et *glabrata)*	*Lactobacillus* *Gardnerella vaginalis* Streptocoques alpha hémolytiques Bacilles corynéformes

2. Examen cytobactériologique du liquide cérébrospinal (LCS)

L'examen cytobactériologique du LCS est un examen d'urgence. Le laboratoire doit communiquer les résultats au clinicien à chaque stade du diagnostic.

2.1. Le prélèvement

Le prélèvement doit être réalisé **avant toute antibiothérapie**. Cependant dans les formes graves (purpura fulminans, syndrome méningé avec délai de transfert de plusieurs heures), le traitement antibiotique est instauré en urgence avant tout prélèvement.

Des signes de focalisation ou d'hypertension intracrânienne pourront faire discuter l'opportunité d'une tomodensitométrie cérébrale avant le geste. Celle-ci ne doit **pas retarder** la prise en charge thérapeutique. L'examen du fond d'œil manque de sensibilité mais peut être pratiqué en l'absence d'autre moyen s'il ne retarde pas la ponction.

La ponction lombaire est effectuée sur un patient assis courbé en avant, ou en décubitus latéral. Après une préparation de type chirurgical, le trocart est inséré dans le cul de sac dural, au niveau de **L4-L5** ou **L5-S1** (L4-L5 repéré par la ligne rejoignant le sommet des deux crêtes iliaques). Le LCS est recueilli dans 3 tubes secs stériles numérotés : 1 pour la biochimie, 2 pour la cytologie et 3 pour la microbiologie. L'idéal est de prélever 2 à 5 ml pour un adulte et 2 ml pour un enfant, chacun des tubes devant contenir au minimum 0,5 ml pour les examens de routine. Le LCS est acheminé à température ambiante.

Par ailleurs, les hémocultures sont positives dans 50 à 75 % des cas de méningites purulentes et elles sont aussi très utiles en cas de suspicion de méningo-encéphalite à cryptocoques. La biopsie cutanée des **lésions purpuriques** permet d'obtenir des cultures positives dans 60-80 % des cas même après une antibiothérapie de 24H. Un minimum de renseignements cliniques permet d'adapter au mieux les techniques microbiologiques à mettre en œuvre : immunodépression, voyages, professions, traitement instauré avant le prélèvement… La notion d'immunodépression oriente vers une cryptococcose ou une toxoplasmose. Une parasitose ou une arbovirose est évoquée après un séjour prolongé ou un voyage à l'étranger en particulier en zone tropicale. La recherche de micro-organismes particuliers doit être précisée (mycobactéries par exemple).

2.2. Analyses biologiques (voir le chapitre « Méningites »)

Le laboratoire doit être en mesure de donner **en moins d'une heure** les résultats suivants : numération des leucocytes, des hématies, formule leucocytaire, protéinorachie, glycorachie, examen direct.

Les antigènes solubles manquent de sensibilité et de spécificité. Ils permettent parfois un diagnostic en cas de traitement préalable (culture négative). Ils sont utiles au sérogroupage des méningocoques qui peut aussi se faire par PCR.

D'autres examens peuvent s'avérer utiles : lactates dans le LCS et procalcitonine dans le sang.

Les scores BMS (Bacterial Meningitidis Score), calculés à partir des paramètres cytologiques et biochimiques, permettent d'éliminer avec un bon degré de confiance le diagnostic de méningite bactérienne.

En cas de suspicion confirmée de méningite bactérienne avec examen microscopique négatif ou à culture négative, il est recommandé de réaliser une PCR détectant *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes* et *H. influenzae*. Dans la recherche des étiologies virales les plus fréquentes (Enterovirus, virus du groupe herpes, Parechovirus), la recherche des génomes par PCR est la technique de référence et a remplacé la culture. Des PCR ciblées suivant le contexte clinique peuvent aussi être réalisées (mycobactéries, Treponema, Leptospirosa, Toscana virus, West Nile virus, Toxoplasmosa…).

2.3. Résultats et interprétation (tableau 3)

Tableau 3. Orientation étiologique des méningites

	Aspect	Leucocytes/ mm³	Formule	Protéinorachie (g/l)	Glycorachie/ glycémie	Compléments	Étiologies
LCS normal	Clair, eau de roche	< 5	Ly	0,15 - 0,45	2/3		
Méningite purulente	Trouble à purulent, parfois clair	> 10 souvent > 200	PNN	Augmentée	Diminuée	ED+ (60-97 %) Culture	Méningocoque, pneumocoque *Haemophilus*
Méningite virale	Clair, aspect dépoli	> 10 souvent 100-500	Ly	Normale ou peu augmentée	Normale	PCR	Enterovirus, HSV VZV
Méningite tuberculeuse	Clair, aspect dépoli	> 10 souvent 100-500	Ly	Normale ou peu augmentée	Abaissée	Chlorurachie diminuée Ziehl souvent -	*Mycobacterium tuberculosis*
Méningite à *Listeria*	Clair à purulent	> 10	panachée parfois PNN	Augmentée	Normale ou diminuée	ED souvent	*Listeria monocytogenes*
LCS hémorragique sans méningite	Rosé à sanglant	1 leucocyte/700 hématies	identique à la formule sanguine	0,01 g/l pour 1 000 hématies	Augmentée	Si ponction traumatique, éclaircissement sur les 3 tubes	Hémorragie méningée Ponction traumatique

PNN : polynucléaires neutrophiles ; Ly : lymphocytes ; ED : examen direct

Chez le nouveau-né, le taux normal de leucocytes est de 10 à 30/mm^3, et les étiologies sont *Escherichia coli K1*, *Streptococcus agalactiae*, et *Listeria monocytogenes*.

L'*Herpes simplex virus* (HSV) est responsable d'une méningo-encéphalite.

Les méningites à *Enterovirus* possèdent parfois à leur phase initiale une majorité de PNN dans le LCS ainsi qu'une forte cellularité, rendant le LCS trouble.

Les méningites à levures sont en majorité des cas lymphocytaires mais peuvent être pauvres en cellules lors d'un contexte d'aplasie médullaire par exemple.

Les méningites à Brucella, Mycoplasma, Leptospira sont rares et présente une cellularité lymphocytaire.

Dans les méningites purulentes, la présence d'un liquide clair, d'une faible cellularité associée à de nombreuses bactéries au Gram sont des facteurs de mauvais pronostic.

3. Les hémocultures

L'hémoculture fait le diagnostic d'une bactériémie (ou d'une fongémie). Cette entité recouvre de nombreuses situations cliniques de la simple bactériémie post-prandiale au sepsis sévère.

3.1. Le prélèvement

L'hémoculture est l'ensemencement de sang dans un milieu de culture liquide. Habituellement sont utilisés un flacon aérobie et un flacon anaérobie.

3.1.1. Mode de prélèvement

L'objectif est d'éviter la contamination du prélèvement. Après lavage des mains, port d'un masque et de gants pour le préleveur, le prélèvement se fait par ponction veineuse en commençant par le flacon aérobie. Le recueil du sang à travers un dispositif intravasculaire augmente le risque de contamination. Il est nécessaire d'effectuer une désinfection de l'opercule des flacons d'hémoculture et du point de ponction avec un antiseptique alcoolique.

3.1.2. Quantité de sang prélevé

Plus que le nombre de flacons, c'est le volume de sang prélevé qui conditionne la sensibilité de l'examen. Chez l'adulte, il doit être au minimum de 20 ml, soit 10 ml par flacon. Le volume optimal étant de 40 à 60 ml soit un total de 4 à 6 flacons bien remplis. Chez l'enfant, il sera de l'ordre de quelques ml et adapté en fonction de son poids.

3.1.3. Intervalle entre les prélèvements

Que les prélèvements soient multiples (2 à 3 paires espacées dans le temps) ou unique (2 à 3 paires sur une ponction), la sensibilité est équivalente. Par contre, le risque de contamination augmente en cas de prélèvements multiples et l'interprétation est plus délicate. Le prélèvement unique n'est pas conseillé pour les endocardites infectieuses (prélever 3 paires sur 24 heures). Pour les infections liées à un dispositif intravasculaire central, il est pertinent d'effectuer des hémocultures différentielles permettant d'appréhender l'implication du dispositif dans l'infection.

3.1.4. Transport

Les hémocultures doivent être acheminées au laboratoire dès que possible.

3.2. Analyses biologiques

3.2.1. Composition des flacons d'hémoculture

Dans les flacons, le sang est dilué dans un bouillon de culture (1/5 à 1/10) contenant un anticoagulant (sodium polyanéthol sulfonate ou SPS) qui limite l'action des substances inhibitrices du sang (lysozyme, complément, cellules phagocytaires, antibiotiques). Certains flacons comportent aussi des produits adsorbants (résines, charbon) limitant l'activité bactéricide du sang et l'activité d'éventuels antibiotiques. Il existe des milieux conçus pour être utilisés dans des automates. Dans les pays à faibles revenus, il est possible de fabriquer ses propres milieux en utilisant du bouillon cœur-cervelle additionné de SPS.

3.2.2. Choix des conditions de culture

Les flacons sont incubés en atmosphère aérobie et anaérobie à environ 35 °C pendant 7 jours (temps pouvant être réduit à 5 jours avec les automates mais devant être augmenté à 3 semaines en cas de suspicion d'endocardite). La détection de la croissance bactérienne est visuelle ou automatique. Les automates permettent une détection continue de la croissance et sont plus sensibles et plus rapides.

Lorsque les moyens font défaut, les flacons anaérobies peuvent ne pas être systématiques. Ils sont alors prélevés uniquement dans les services de gynécologie, chirurgie digestive, ou lorsqu'une infection à anaérobie est suspectée.

3.2.3. Traitement des flacons positifs

Dés qu'un flacon positif est détecté, une coloration de Gram sur une goutte du milieu de culture permet d'orienter rapidement l'antibiothérapie. La subculture sur milieu solide permet la réalisation d'un antibiogramme le plus rapidement possible. Pour certaines bactéries, un antibiogramme peut être effectué directement à partir du bouillon permettant de gagner 24h pour l'antibiogramme. Les résultats seront communiqués au clinicien à chaque étape.

3.3. Résultats et interprétation (tableau 4) (voir le chapitre « Syndromes septiques et choc septique »)

3.3.1. Nature des bactéries identifiées et signification clinique

Certains micro-organismes sont toujours pathogènes et ne posent pas de problème d'interprétation. Il s'agit de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et les autres entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*. Au contraire, les *Bacillus*, les corynébactéries et *Cutibacterium acnes* sont responsables de bactériémies dans moins de 5 % des cas.

La découverte de streptocoques alpha et non hémolytiques doit faire rechercher une endocardite. L'incrimination des staphylocoques à coagulase négative (SCN) est encore plus difficile et doit faire rechercher la colonisation d'un dispositif intra-vasculaire.

3.3.2. Nombre de flacons positifs et signification clinique

Il est dangereux de tenir compte du nombre de flacons positifs par hémoculture pour attribuer une signification clinique. En effet, dans un tiers des cas, les contaminants poussent dans les 2 flacons et la moitié des pathogènes dans un seul.

3.3.3. Cas des hémocultures polymicrobiennes

Les bactériémies polymicrobiennes sont peu fréquentes et concernent les enfants (10 % des cas), les patients immunodéprimés (30 % des cas), les bactériémies à point de départ cutanée (brûlures, escarres ...) ou à point de départ digestif (chirurgie abdominale avec effraction). Le pronostic vital est alors souvent engagé et il est difficile de trouver une antibiothérapie adaptée aux différents micro-organismes impliqués.

3.3.4. Cas des endocardites

Leur diagnostic repose sur la conjonction de données cliniques et microbiologiques et notamment les critères de Duke modifiés. La présence de deux hémocultures positives à streptocoques oraux ou du groupe D, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp (en l'absence de foyer primitif) ou à une bactérie du Groupe HACCEK est considéré comme un critère majeur. Pour les autres micro-organismes, ce sont de possibles contaminants mais tout micro-organisme isolé dans un contexte d'endocardite peut être considéré comme pathogène notamment sur valve prothétique (critère mineur de Duke modifié : une seule hémoculture positive, critère majeur : hémocultures persistantes au même micro-organisme).

4. Examen cytobactériologique des sécrétions broncho-pulmonaires

Il est utile au diagnostic des pneumopathies (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »). La difficulté est d'obtenir un prélèvement avec un minimum de contaminants liés à la flore commensale de la salive et de l'oropharynx.

4.1. Le prélèvement

4.1.1. Expectoration ou crachat (ECBC)

Le recueil de l'expectoration doit respecter un protocole rigoureux : il doit se faire le matin, au réveil, après rinçage bucco-dentaire à l'eau distillée stérile et lors d'un effort de toux, aidé si besoin d'une kinésithérapie. Les crachats sont recueillis dans un récipient stérile. Il s'agit d'un prélèvement non invasif, facile à réaliser mais le risque de contamination par la flore oropharyngée est important (plus de 50% des cas).

4.1.2. Aspiration endotrachéale (AET)

L'aspiration des sécrétions par la sonde d'intubation est une méthode alternative lorsque les méthodes invasives sont contre-indiquées ou impossibles à réaliser. Le risque de contamination par la flore oropharyngée est important.

4.1.3. Prélèvement distal protégé (PDP) ou Brossage bronchique protégé

Il nécessite une fibroscopie. Il permet de réaliser un prélèvement, dirigé au niveau du foyer infectieux et protégé. Ceci limite la contamination par la flore oropharyngée. La brosse est protégée par un double cathéter et n'est sortie qu'au niveau du site infectieux. Après le prélèvement, l'extrémité est coupée aseptiquement puis placée dans 1 ml de liquide stérile.

4.1.4. Lavage broncho-alvéolaire (LBA) et mini lavage (miniLBA)

La technique consiste à instiller après blocage du bronchofibroscope dans une bronche segmentaire ou sous-segmentaire des échantillons de 50 ml de sérum physiologique (à 37 °C) 4 à 6 fois permettant de recueillir entre 20 et 60 % de la quantité injectée.

Le LBA a plusieurs avantages : absence de contamination par la flore oropharyngée, exploration alvéolaire d'un territoire pulmonaire plus important que le PDP, recueil d'une plus grande quantité de sécrétions. Chez les malades intubés et ventilés, suspects de pneumonie nosocomiale, la concordance entre PDP et LBA est de 90 % environ.

Le mini-LBA ou mini-lavage consiste à instiller 20 à 50 ml mais ne permet de recueillir que 2 à 3 ml d'échantillon.

Le LBA est particulièrement utile pour le diagnostic des pneumopathies observées chez les immunodéprimés permettant la recherche : des bactéries (*Nocardia*, *Legionella*, mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae*, *Actinomyces*) mais également des virus (*Cytomegalovirus, Herpes*), des parasites (*Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii*), des champignons et levures (*Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Candida* spp).

4.1.5. Urines

Elles permettent la recherche des antigènes urinaires de *Streptococcus pneumoniae* et de *Legionella pneumophila* de sérotype 1.

4.1.6. Hémocultures

Elles sont recommandées en cas de pneumopathies graves.

4.1.7. Tubage gastrique

Il est réservé à la recherche de mycobactéries. Pratiqué le matin à jeun trois jours de suite, une sonde introduite dans l'estomac permet l'aspiration de liquide gastrique, recueillant ainsi les sécrétions pulmonaires dégluties durant la nuit.

4.1.8. Aspiration nasopharyngée postérieure

L'aspiration et l'écouvillonnage nasopharyngés permettent le diagnostic par PCR de *Bordetella pertussis* (coqueluche) mais aussi de *Chlamydophila pneumoniae* ou *psittaci*. C'est le prélèvement idéal pour le diagnostic des infections respiratoires virales telles que la grippe ou la COVID. Le prélèvement être rapidement pris en charge ou conditionné dans un milieu de transport virologique.

4.2. Analyses biologiques

4.2.1. Examen microscopique

L'un des objectifs est d'évaluer la contamination par la flore salivaire.

A l'examen direct des expectorations, la présence de cellules épithéliales signent une contamination salivaire, celle de polynucléaires une infection. Pour le LBA, la présence de cellules épithéliales au-delà de 1 % traduit une contamination salivaire.

La coloration de Gram permet de voir des morphologies caractéristiques comme celle des pneumocoques. En cas de suspicion de tuberculose, des colorations particulières peuvent être réalisées (auramine, Ziehl-Neelsen) sur les prélèvements pulmonaires et les tubages gastriques. En mycologie, l'examen microscopique est indispensable et nécessite des colorations particulières (May-Grunwald-Giemsa, Gomori-Grocott).

4.2.2. Mise en culture

Elle se fait après une étape de fluidification des sécrétions bronchiques et de dilution pour dénombrer des bactéries présentes dans l'échantillon : la culture est donc quantitative. Il est nécessaire de spécifier la recherche de certains agents infectieux : les mycobactéries, les légionnelles et les champignons poussent sur des milieux spécifiques ; *Nocardia* et *Actinomyces* ont une croissance lente (incubation de 3 semaines).

4.2.3. Biologie moléculaire (PCR)

Elle est particulièrement utile pour la recherche des virus (*Rhinovirus, Coronavirus, Metapneumovirus,* virus *influenzae*) et en cas de suspicion de coqueluche. Les tests de diagnostic rapide immunochromatographiques disponibles pour certains virus (virus influenzae, virus respiratoire syncytial, *Adenovirus*) ont souvent une sensibilité très faible chez l'adulte et le sujet âgé.

Pour le SARS-CoV-2, la grippe et le VRS notamment, des techniques de PCR sont disponibles, certaines permettant un rendu du résultat en moins d'une heure.

Compte tenu de la diversité des agents impliqués, des tests multiplex permettent aussi la détection simultanée de pathogènes respiratoires viraux et bactériens mais leur coût limite encore leur usage.

4.3. Résultats et interprétation

Problématique

De nombreuses bactéries font partie de la flore commensale de l'oropharynx. Ce sont notamment les staphylocoques à coagulase négative, les streptocoques autres que *S. pneumoniae*, les corynébactéries et les *Neisseria*.

D'autres bactéries, responsables d'infections pleuro-pulmonaires, peuvent coloniser de manière transitoire les voies aériennes supérieures notamment *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* et *Branhamella* (ou *Moraxella*) *catarrhalis*.

Les levures traduisent également sauf exception (oncologie, transplantation pulmonaire) une contamination.

Afin de faire la différence entre infection et colonisation, trois éléments sont à prendre en compte :

- **acheminer** et prendre en charge **rapidement** le prélèvement au laboratoire. L'objectif est d'éviter la pullulation des bactéries commensales aux dépens de bactéries fragiles comme *S. pneumoniae* ;
- **éliminer** les prélèvements dont l'examen microscopique montre une **contamination salivaire évidente** (tableau 4) : si l'ECBC ou l'AET sont salivaires, ils ne seront pas mis en culture et un nouveau prélèvement sera refait ;
- procéder à une **analyse quantitative** de la flore bactérienne : le seuil de significativité dépend du type de prélèvement (tableau 5). La présence d'une flore monomorphe est en faveur d'une infection et le nombre d'espèces identifiées ne doit pas dépasser deux.

En cas de pneumopathie grave, il est préférable de recueillir les sécrétions pulmonaires au moyen de méthodes invasives mais plus fiables (PDP, LBA).

Si les résultats bactériologiques de première intention s'avèrent négatifs, il faudra rechercher d'**autres étiologies** (virales, parasitaires ou fongiques) ou des bactéries de croissance difficile.

Pour les virus, on recherchera en priorité ceux à tropisme respiratoire primaire (type virus de la grippe, SARS-CoV-2, Rhinovirus, Adenovirus, VRS en tenant compte également de l'âge du patient. Selon le terrain, on s'intéressera aussi aux virus respiratoires opportunistes type CMV.

En cas de **pneumopathie atypique**, penser à *Chlamydophila pneumoniae et psittaci*, *Legionella* et *Mycoplasma pneumoniae*.

Le diagnostic des infections broncho-pulmonaires doit donc intégrer une analyse qualitative et quantitative des sécrétions broncho-pulmonaires associée à un dialogue avec le clinicien.

Tableau 4. Interprétation de l'examen microscopique de l'ECBC			
Classes (Murray et Washington)	**Cellules par champ (X100)**		**Interprétation**
	Épithéliales	**Leucocytes**	
1	> 25	< 10	Contamination salivaire : ne pas mettre en culture et refaire le prélèvement
2	> 25	10-25	
3	> 25	> 25	
4	10-25	> 25	Prélèvement acceptable : à mettre en culture
5	< 10	> 25	

Tableau 5. Seuil de significativité selon le type prélèvement	
Prélèvement	**Seuil de significativité**
Expectoration	≥ 10^7/mL 1 à 2 espèces uniquement
AET	≥ 10^5/mL
PDP	≥ 10^3/mL
LBA	≥ 10^4/mL
Mini-LBA	≥ 10^3/mL

5. Examen des épanchements pleuraux

5.1. Le prélèvement

La ponction pleurale est exploratrice ou parfois évacuatrice (voir le chapitre « Pleurésies infectieuses »).

Elle est effectuée en pleine matité à la partie inférieure de l'épanchement, soit vers le 5e espace intercostal en axillaire et du 7e au 9e en postérieur, sur un malade en position assise.

Après une désinfection de type chirurgical, on pique perpendiculairement au-dessus de la côte inférieure pour éviter le paquet vasculo-nerveux. On utilise une aiguille montée sur seringue (piqûre en aspiration) ou un trocart de plèvre obturé (mandrin mousse). Il faut utiliser un gros calibre notamment en cas de suspicion de liquide très visqueux. Les risques sont le pneumothorax par embrochement du poumon ou l'hémorragie par atteinte du foie ou de la rate. Il faut éviter de faire entrer de l'air dans la plèvre. Le passage de la plèvre pariétale se traduit par un ressaut.

Le liquide est envoyé au laboratoire directement dans la seringue obturée et dont l'aiguille a été retirée. Il peut être fractionné dans des pots siliconés ou contenant très peu d'héparine afin d'éviter la formation de coagulum. Des flacons d'hémocultures peuvent être ensemencés.

5.2. Analyses biologiques

- **Analyses de base :** étude macroscopique, examen bactériologique direct (Gram et Ziehl), numération et formule leucocytaire, dosage des protéines pleurales et sanguines, mise en culture.
- **Analyses de deuxième intention :** dosage des LDH, pH pleural, glycopleurie.

5.3. Résultats et interprétation

5.3.1. Aspect macroscopique

Les liquides troubles à purulents ont pour la plupart du temps comme étiologie une bactérie pyogène.

Les sérofibrineux peuvent être de toute origine.

Les sérohématiques évoquent plus particulièrement une étiologie néoplasique, tuberculeuse ou une pleurésie parapneumonique.

Un aspect lactescent ou chyleux oriente vers un chylothorax.

5.3.2. Différenciation entre exsudat et transsudat

Selon les critères de Light, une pleurésie est un exsudat si un ou plusieurs des critères suivants sont présents : protéines pleurales > 30 g/l, ratio protéines pleurales/ protéines sériques > 0,5, ratio LDH pleurales/ sériques > 0,6.

Les étiologies des transsudats sont : insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique et atélectasie.

Les étiologies des exsudats varient en fonction de la cytologie (tableau 6) et notamment du pourcentage de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, de lymphocytes et de cellules anormales.

Le diagnostic d'infection bactérienne est suspecté à partir de 10 000 leucocytes/mm³ pour le liquide pleural avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles dans les épanchements infectieux à micro-organismes pyogènes. En cas de tuberculose, le taux de leucocytes est plus faible (entre 1000 et 10 000 /mm³).

Tableau 6. Étiologies des exsudats

Cytologie	Polynucléaires neutrophiles > 50 %	Lymphocytes > 70 %	Polynucléaires éosinophiles > 10 %	Cellules anormales
Étiologies	bactéries pleurésie parapneumonique embolie (50 %) pancréatite lupus amibiase pleurale	tuberculose virus Chlamydophila Mycoplasma métastases lymphomes sarcoïdose	hémothorax pneumothorax médicaments pleurésie hémorragique parasitaires pleurésie asbestosique	métastases mésothéliomes

Les pleurésies parapneumoniques sont des inflammations de la plèvre secondaires à une infection pulmonaire sous-jacente. Elles précèdent l'empyème. Les critères du diagnostic sont : pH > 7,2, glycopleurie > 0,4 g/L, LDH pleurales < 1 000 UI/L, Gram et cultures négatives. Une baisse du pH, de la glycopleurie, une élévation des LDH pleurales signent l'évolution vers l'empyème.

Les agents bactériens responsables des pleurésies purulentes sont : streptocoques oraux, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiellla pneumoniae*, anaérobies (*Bacteroïdes*), *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans les pleurésies tuberculeuses, l'examen direct (Ziehl) n'est positif que dans 5 % des cas, la culture dans 20-35 %. La biopsie pleurale offre la meilleure sensibilité (85-90 %).

Au cours des pleurésies de pancréatite, l'amylase pleurale est souvent augmentée.

Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, on observe une prédominance de cellules mésothéliales.

L'hyperplasie mésothéliale s'observe aussi en cas d'embolie pulmonaire.

6. Examen cytobactériologique des liquides d'ascite

L'ascite est l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Un volume de 2,5 L est nécessaire pour qu'elle soit détectable cliniquement (voir le chapitre « Ascites infectieuses »).

6.1. Le prélèvement

La ponction d'ascite est effectuée sur une ligne reliant l'épine iliaque antéro-supérieure à l'ombilic, à mi-distance de ces deux repères chez un patient en décubitus dorsal. Elle peut être guidée par échographie notamment en cas d'épanchement de faible volume. Au lit du patient, des flacons d'hémoculture peuvent être ensemencés avec le liquide d'ascite.

6.2. Analyses biologiques

- **Analyses de base :** étude macroscopique, examen bactériologique direct (Gram), numération et formule leucocytaire, dosage des protéines du liquide d'ascite et sanguines, mise en culture.
- **Analyses de deuxième intention :** dosage de l'albumine dans le liquide d'ascite et dans le sang, dosage de l'amylase et du cholestérol dans le liquide d'ascite.

6.3. Résultats et interprétation

Il faut distinguer les transsudats (cirrhose, insuffisance cardiaque) des exsudats caractérisés par un taux de protéines de l'ascite > 25 g/l ou un rapport protéines ascite/sang > 0,5. Dans l'insuffisance cardiaque, cette règle n'est pas respectée mais la réalité physiologique du transsudat est démontrée par la différence albumine sang-ascite > 11 g/l. Le taux de leucocytes est aussi un bon critère pour différencier transsudat et exsudat (< 1000 leucocytes/ mm³ pour un transsudat et > 1000 leucocytes/ mm³ pour un exsudat).

Certains transsudats peuvent s'infecter : c'est fréquemment le cas des infections spontanées du liquide d'ascite des patients cirrhotiques (20 % des cas environ).

Les étiologies des liquides d'ascite sont regroupées dans le tableau 7.

Le diagnostic d'infections bactériennes est suspecté à partir de 250 polynucléaires neutrophiles/mm³ pour le liquide d'ascite. Une culture positive avec un nombre de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite inferieur à 250 /mm³ (bactérascitie) démontre la présence d'une infection du liquide d'ascite si elle est associée à des signes locaux ou généraux d'infection.

Tableau 7. Etiologies des liquides d'ascite

Pathologie	Macroscopie	Protéines ascitiques (g/L)	Leucocytes/ mm³	Formule	Examens complémentaires
Cirrhose	Citrin, trouble, lactescent	< 25	< 250	Variable, cellules mésothéliales	ED + (10 %) culture + (30-50 %)
Insuffisance cardiaque	Citrin clair	> 25	< 300	Variable, cellules mésothéliales	Albumine sang-ascite > 11 g/L
Infection du liquide d'ascite	Trouble	> 25	PNN > 250	PNN > 50 %	ED + (10 %)
Tuberculose péritonéale	Ambré, hémorragique	>25	>500	Lymphocytes > 70 %	ED + (5 %) culture + (20 %)
Pancréatite	Ambré, hémorragique	> 25	> 500	PNN > 50%, panachée	Amylase > 100 UI/L
Ascite chyleuse	Lactescent	> 25	> 300	Lymphocytes > 70%	Triglycéride ascite >1,1 g/L
Néoplasie	Trouble, hémorragique, chyleux	> 25	Variable	Variable, cellules anormales	Cholestérol ascite > 1,1 mmol/L
Parasitaire	Trouble	> 25	> 500	PNE > 10 %	Hydatidose, filariose, anguillulose

PNN : polynucléaire neutrophile ; PNE : polynucléaire éosinophile ; ED : examen direct bactériologique

La complication hépatique des schistosomoses se traduit par un transsudat par hypertension portale. En dehors des rares étiologies parasitaires, la présence de polynucléaires éosinophiles évoque aussi la gastro-entérite à éosinophiles et les lymphomes.

Les bactéries responsables d'infection spontanée du liquide d'ascite sont : *Escherichia coli* (47 %), *Klebsiella* (12 %), les autres entérobactéries (7 %), les streptocoques (16 %) et les entérocoques (4 %).

L'infection spontanée du liquide d'ascite est monomicrobienne. Lorsque plusieurs espèces microbiennes sont mises en évidence dans le liquide d'ascite, il faut s'inquiéter d'une perforation du tube digestif et chercher un pneumopéritoine.

7. Le prélèvement de liquide articulaire

7.1. Le prélèvement

La ponction articulaire est un geste médical nécessitant une antisepsie de type chirurgical. Il est réalisé à l'aide d'une aiguille d'un calibre de 17 à 21 Gauge.

Pour éviter la formation d'un coagulum, une partie du liquide est transféré dans un flacon contenant de l'héparinate ou du citrate de Na (proscrire l'oxalate de calcium, l'héparinate de lithium ou l'EDTA). Au lit du patient, des flacons d'hémoculture peuvent être ensemencés avec le liquide articulaire. Chez l'enfant, l'utilisation des flacons a démontré sa supériorité pour l'isolement de *Kingella kingae*.

La ponction est contre-indiquée en cas de traitement anticoagulant ou d'infection cutanée.

Les prélèvements doivent être acheminés rapidement au laboratoire à température ambiante (idéalement dans les 2 heures). Quand un examen rapide n'est pas possible, le liquide doit être conservé à 2-8 °C, afin de préserver les cristaux.

Il est impératif de connaitre la notion d'une injection de corticoïdes même si elle a eu lieu plusieurs semaines avant le prélèvement pour éviter un diagnostic erroné d'arthropathie microcristalline car des cristaux de dérivés cortisoniques de forme variable peuvent être retrouvés dans le liquide articulaire.

7.2. Analyses biologiques

Au laboratoire, sont réalisés rapidement une numération des leucocytes et la formule leucocytaire, une numération des hématies, la recherche de microcristaux et l'examen bactériologique direct. La culture devra être prolongée 5 à 10 jours.

7.3. Résultats et interprétation (voir le chapitre « Infections ostéo-articulaires »)

Un liquide synovial inflammatoire est citrin, trouble à purulent lors des arthrites microcristallines et septiques, souvent hémorragique au cours de la chondrocalcinose calcique. Dans l'hémarthrose, le liquide est hémorragique et incoagulable, ce qui permet de le distinguer d'un liquide hémorragique par accident de ponction qui est coagulable.

La numération permet de distinguer les liquides d'épanchements articulaires d'origine mécanique (< 1000 leucocytes/mm³), inflammatoire (> 2 000 leucocytes/mm³) et hémorragique ou hémarthrose (GR > 10 000/mm³).

Il est important de distinguer les liquides mécaniques (arthrose, traumatisme, forme pseudo-arthrosique de la chondrocalcinose, algodystrophie, ostéonécrose, LED, synovite villonodulaire) des liquides inflammatoires (arthrite). La classification des épanchements articulaires est présentée dans le tableau 8.

Dans les arthrites septiques, l'examen direct est positif dans 50 à 75 % des cas (seulement 10 à 25 % en cas d'arthrite à gonococcique). La sensibilité de la culture est de l'ordre de 85 % mais seulement de 50 % en cas d'arthrite gonococcique. La sensibilité de la culture est améliorée de 15 % par l'utilisation de flacons d'hémoculture.

Tableau 8. Classification des épanchements articulaires

	Macroscopie	Protéines (g/L)	Leucocytes/ mm³	Formule	Autre
Liquide mécanique	Clair à hématique	**< 40**	< 1000	**PNN < 25 %** Panachée	
Arthrite septique	Trouble à purulent	**> 40**	> 2000 > 20 000 (80%) > 50 000 (65%)	PNN > 75 % souvent altérés	ED + (60 %) culture + (80 %)
Arthrite tuberculeuse	Clair à trouble	**> 40**	> 2000	Variable Lymphocytes > 80 %	Ziehl+ (50 %) culture+ (80 %) PCR (60-100 %)
Arthrite virale	Clair	**> 40**	> 2000	Lymphocytes, monocytes	VIH, hépatites, Parvovirus B19, rubéole
Arthrite parasitaire	Trouble	**> 40**	> 2000	PNE > 10 %	Microfilaires, ankylostome, anguillule
Arthrite réactionnelle	Trouble à purulent	**> 40**	2000 à 60000	PNN > 75 %	Sérologies, prélèvements génitaux
Arthrite microcristalline	Trouble	>40	> 2000	PNN > 75 %	Cristaux : urate, pyrophosphate, oxalate de calcium, hydroxy apatite…
Polyarthrite rhumatoïde	Trouble	> 40	2000 à 20000	PNN > 75 % (75 %) ou Lymphocyt es et monocytes au début	Facteurs rhumatoïdes Cristaux de cholestérol
Epanchement hémorragique (hémarthrose)	Hémorragique trouble, incoagulable	> 40	< 2000 GR > 10000/ mm³	PNN > 50 %	Traumatisme Chondrocalcinose Lésion tumorale Trouble de la coagulation

PNN : polynucléaires neutrophiles, PNE : polynucléaires éosinophiles ; ED : examen direct

Le ratio glucose synovial/sang (normalement de 1) est diminue dans les arthrites septiques et la polyarthrite rhumatoïde.

Les agents bactériens des arthrites septiques sont : *Staphylococcus aureus* (45 %), *Streptococcus pneumoniae* (10 %), *Streptococcus pyogenes* (8 %), autres streptocoques (12 %), le gonocoque (1 %), le méningocoque (2 %), les entérobactéries (11 %), *P. aeruginosa* (2 %), *H. influenzae* (1 %), les anaérobies (2 %).

Dans les arthrites réactionnelles, les agents infectieux responsables sont : *Chlamydiae trachomatis* (35 à 50% des cas), les mycoplasmes, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter*. Ce sont des réponses inflammatoires articulaires retardées liées à la présence d'un agent infectieux dans un autre site, mais absent dans l'articulation. A ce stade, l'épisode infectieux est passé et le diagnostic étiologique est difficile. La sérologie est souvent le seul recours mais ne s'applique qu'à certains agents (*Chlamydiae*, *Yersinia*, *Campylobacter*).

Il existe d'autres arthrites d'origine infectieuse plus rares : le rhumatisme articulaire aigu (complication inflammatoire et non infectieuse de l'angine streptococcique) et les arthrites fongiques, arthrites chroniques indolentes de diagnostic difficile et souvent tardif. Ces dernières doivent être suspectées chez les immunodéprimés, les héroïnomanes, les prématurés, les brulés. *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* sont les levures les plus fréquemment retrouvées.

8. Examen cytobactériologique des pus (superficiels et profonds)

Les pus comprennent l'ensemble des suppurations qu'elles soient superficielles ou profondes. Trois classes sont distinguées :

- Classe I : la suppuration est localisée dans une zone profonde habituellement stérile. Toutes les bactéries identifiées seront alors considérées comme responsables du processus infectieux.
- Classe II : la suppuration a lieu dans une zone profonde mais se trouve en communication avec une flore commensale interne, telle que digestive, ou cutanée (abcès fistulisé à la peau par exemple). Il peut donc y avoir une contamination par la flore commensale.
- Classe III : il s'agit de suppurations cutanées superficielles ouvertes (escarre, brûlure, morsure, plaie…) avec une forte probabilité de contamination par la flore cutanée, d'autant plus fréquente que l'infection est ancienne.

8.1 Le prélèvement

En règle générale, les **écouvillons** possèdent un mauvais rendement : ils ne sont pas adaptés à la survie des bactéries sensibles à la dessiccation ainsi que des bactéries anaérobies. Ne permettant qu'un prélèvement superficiel, ils récupèrent facilement la flore de contamination. Si leur utilisation est la seule alternative, ils pourront être humidifiés avant le prélèvement à l'aide de sérum physiologique stérile, et devront pour leur acheminement au laboratoire être immergés dans un milieu de transport. Les prélèvements les plus performants sont ceux effectués à la **seringue**, les **pièces opératoires** et les **biopsies**.

Les lésions sur peau saine ou non suintantes ainsi que les lésions superficielles seront prélevées à l'aide de deux écouvillons stériles. Pour les collections fermées, l'**aspiration à la seringue** (aiguille de gros calibre) est le meilleur moyen. Pour conserver la viabilité des bactéries anaérobies, chasser l'air de la seringue, enlever l'aiguille et obturer avec un bouchon.

Pour éviter un dessèchement, lorsque le volume aspiré à la seringue est faible, il est possible d'aspirer secondairement un peu de sérum physiologique stérile (100 à 200 µl).

En cas d'inflammation cutanée, **érysipèle** ou **hypodermite**, il faut désinfecter le site, injecter un peu de sérum physiologique en essayant d'en aspirer le maximum. La réalisation d'hémocultures peut être contributive.

Les lésions chroniques (**ulcères, escarres**) sont toujours contaminées par la flore cutanée. L'utilisation d'un écouvillonnage superficiel est donc à proscrire. Elles ne sont prélevées que si elles sont accompagnées de signes inflammatoires locaux ou généraux (adénite, fièvre). Il faut réaliser alors un nettoyage de la plaie au sérum physiologique en enlevant les zones nécrotiques, puis aspirer le fond de la lésion ou au mieux effectuer une biopsie ou cureter le bord actif de la lésion.

En cas d'ostéite, cinq prélèvements chirurgicaux profonds bien documentés sur leur localisation seront faits.

Pour des recherches virales, notamment les ***Herpes virus***, il est préférable de réaliser le prélèvement au stade des vésicules : aspiration du liquide (moins efficace car pauvre en cellules), grattage de la lésion érosive ou application du toit de la vésicule sur lame. Le cytodiagnostic de Tzanck est simple à réaliser mais manque de sensibilité et de spécificité. Les techniques d'immunofluorescence sont pratiques et plus abordables bien qu'elles manquent de spécificité par rapport à la PCR.

Dans tous les cas, les renseignements cliniques sont primordiaux car ils permettront la mise en œuvre de moyens adaptés à la recherche de certains agents infectieux (mycobactéries, anaérobies, champignons) ainsi qu'à l'interprétation des résultats par le biologiste. Le transport des échantillons doit être rapide (moins de 24 heures), sinon un milieu de transport doit être utilisé.

8.2. Analyses biologiques

Le laboratoire peut rendre rapidement le résultat de la coloration de Gram : présence de polynucléaires, présence

et morphologie des bactéries (l'interprétation est difficile sur les prélèvements contaminés, tels que les plaies superficielles). Pour les biopsies, prélèvements profonds ou suspicion d'anaérobies, une mise en culture en anaérobiose sera pratiquée. Certains anaérobies fragiles et difficilement cultivables ne seront vus qu'à l'examen direct. Les échantillons solides seront découpés et broyés.

8.3. Résultats et interprétation (tableau 9) (voir le chapitre « Infections de la peau, des tissus mous et des muscles »)

La mise en évidence de bactéries saprophytes de la peau est interprétée comme des contaminants : staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries, *Cutibacterium, Bacillus*. Cependant certains staphylocoques à coagulase négative (tel que *S. lugdunensis*), ou corynébactéries (érythrasma à *C. minutissimum*) ont des facteurs de virulence et doivent être prises en compte.

Lorsque des anaérobies sont responsables de l'infection, celle-ci est souvent polymicrobienne et l'isolement de tous les anaérobies impliqués est difficile.

Dans les infections ouvertes chroniques, même des bactéries habituellement pathogènes peuvent faire partie d'une flore de colonisation.

En zone tropicale, il faudra particulièrement penser aux mycobactéries (*M. tuberculosis, M. marinum, M. ulcerans*) ainsi qu'aux *Actinomyces*, et champignons (*Histoplasma* dans les infections profondes).

Tableau 9. Bactéries pathogènes en fonction de la nature de la lésion

Aspect clinique	Bactéries responsables	
Impétigo, érysipèle	*Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus*	
Ecthyma		*Pseudomonas aeruginosa*
Cellulite		Entérobactéries, *Clostridium perfringens*, autres anaérobies
Morsures	*Pasteurella, Streptococcus, S. aureus, Capnocytophaga, Eikenella,* anaérobies	
Brûlures	*Pseudomonas aeruginosa, S. aureus, Streptococcus pyogenes*	
Abcès, furoncle, folliculite	*S. aureus*	
Ostéite	*S. aureus*, staphylocoques à coagulase négative si matériel, streptocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries dont Salmonella (drépanocytaire)	
Abcès hépatique	Amibes, anaérobies, entérobactéries	

9. Prélèvements génitaux chez l'homme

9.1. Le prélèvement

Les circonstances cliniques sont variées : urétrite avec ou sans écoulement, ulcération génitale ou infection profonde (prostatite, épididymite). Les prélèvements sont effectués le matin, avant toute toilette génitale, avant la première miction et avant tout traitement antimicrobien local ou général. Ils sont réalisés au laboratoire ou à défaut acheminés rapidement (moins de 2 heures) dans des milieux de transport spécifiques (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*, Mycoplasmes).

9.1.1. Le prélèvement urétral

Après nettoyage du méat urétral à la compresse imbibée d'eau stérile, le prélèvement urétral consiste à recueillir une goutte d'écoulement. En l'absence d'écoulement, introduire un écouvillon stérile sur 2 cm dans l'urètre (éviter la dessiccation). Ce prélèvement est réalisé à distance de toute miction (au moins 6 heures) et après le premier jet d'urine si celui-ci est nécessaire.

9.1.2. Prélèvement d'une ulcération génitale

Nettoyer la lésion à l'aide d'une compresse imbibée d'eau physiologique et la sécher. Selon l'aspect de la lésion, le prélèvement se fera au centre, en bordure ou sur le plancher de la lésion et devra recueillir du matériel cellulaire. Pour le chancre syphilitique, prélever la sérosité venant après le nettoyage (sans faire saigner). Une ulcération anale ou buccale peut être également prélevée de façon identique.

9.1.3. Prélèvement urinaire

Pour le diagnostic des agents des urétrites par PCR et dans le cadre des prostatites, il faut recueillir le premier jet d'urine (urines de la nuit ou deux heures après la dernière miction).

9.1.4. Prélèvement sanguin

Il permet de réaliser la sérologie de la syphilis (TPHA-VDRL-FTA). Par ailleurs, les infections urogénitales étant des infections sexuellement transmissibles, il est important de réaliser des sérologies VIH, VHB et VHC et de rechercher le ou les partenaires contaminés. Il convient de prendre en compte le délai de séroconversion par rapport à la contamination présumée (risque de séronégativité en cas de prélèvement trop précoce).

9.2. Analyses biologiques

En moins d'une heure, le laboratoire est en mesure de mettre en évidence la présence de *Trichomonas vaginalis*, de diplocoques à Gram négatif évoquant *Neisseria gonorrhoeae*, des polynucléaires neutrophiles signant l'infection. La recherche d'*Haemophilus ducreyi* et la mise en évidence des corps de Donovan (donovanose) est plus difficile. Des techniques d'immunofluorescence peuvent être utilisées pour *Chlamydia trachomatis* (corps élémentaire), *Treponema pallidum* et HSV 1 et 2. Toutefois, leur sensibilité reste médiocre. L'utilisation du microscope à fond noir permet de voir la morphologie hélicoïdale et le mouvement de rotation caractéristique de *T. pallidum* sur sérosité fraîchement prélevée. Excepté pour *N. gonorrhoeae* et les mycoplasmes, les bactéries des infections génitales ne sont pas ou difficilement cultivables. Des méthodes par PCR permettent un diagnostic rapide de *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium,* HSV 1 et 2.

9.3. Résultats et interprétation (tableau 10)

L'urétrite se définit par la présence de plus de 5 polynucléaires neutrophiles (PNN) au frottis urétral (grossissement x 100). Quel que soit le prélèvement, certaines bactéries sont toujours pathogènes : *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium, Trichomonas vaginalis, Haemophilus ducreyi, T. pallidum*. En raison d'un portage asymptomatique d'*Ureaplasma urealyticum*, son implication dans l'urétrite est retenue sur des critères quantitatifs avec un seuil à 10^4/ml en cas de prélèvement urétral et à 10^3/mL dans le premier jet d'urine. D'autres micro-organismes de nature pyogène sont plus rarement responsables d'urétrites ou de prostatites (entérobactéries, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*) ; ils doivent être trouvés en culture pure et en quantité abondante.

Tableau 10. Les infections uro-génitales

Infections	Symptômes	Agent	Prélèvement	Diagnostic
Urétrite aiguë, subaiguë ou chronique	Écoulement urétral purulent ou clair Brûlures mictionnelles	*Neisseria gonorrhoeae*	Prélèvement urétral Si écoulement : recueil d'une goutte Absence d'écoulement : écouvillon 1 cm dans l'urètre Premier jet d'urine	ED Culture PCR PCR
		Chlamydia trachomatis	Prélèvement urétral Si écoulement : recueil d'une goutte Si pas d'écoulement : écouvillon alginate 2 à 3 cm dans urètre Premier jet d'urine	PCR
		Trichomonas vaginalis	Prélèvement urétral	ED ++++
		Ureaplasma urealyticum *Mycoplasma genitalium*	Si écoulement : prélèvement urétral (PU) avec brosse ou olive Absence d'écoulement : premier jet d'urine	Culture quantitative : PU : 10^4/ml Urine : 10^3/ml PCR
Ulcération	Chancre indolore	*Treponema pallidum* (Syphilis)	Recueil de la sérosité au centre de la lésion	ED, PCR, sérologies
	Chancre mou	*Haemophilus ducreyi*	Recueil du pus en bordure de la lésion	ED ++++, PCR
	Micro-ulcération et adénite satellite	*C. trachomatis* : serovar L1 à L3	Recueil de cellules par grattage de la lésion	PCR
	Granulome muqueux	*Klebsiella granulomatis* (Donovanose)	Biopsie du tissu granuleux au bord de la lésion	ED ++++ (corps de Donovan), PCR
	Vésicules	Herpes (HSV-1 et HSV-2)	Recueil de cellules par grattage du plancher de la lésion	IF ou PCR
Balanite	Erythème, prurit	*Candida albicans*	Prélèvement de la lésion	ED, Culture
Prostatite aiguë, ou chronique	Douleurs, fièvre, dysurie Infection urinaire récidivante	*N. gonorrhoeae* *C. trachomatis, Escherichia coli,* bactéries entériques	Premier jet d'urine Sperme Urètre	ED Culture PCR
Orchi Epididymite	Douleurs, fièvre, écoulement, inflammation de l'épididyme	*N. gonorrhoeae* *C. trachomatis* Anaérobies bactéries entériques	Premier jet d'urine Sperme Urètre	ED Culture PCR
Condylome	Aspect de verrues (pénis, anus)	HPV (types 6,11 et 16)	Biopsie	PCR, cytologie, histologie

10. Prélèvements génitaux chez la femme

10.1. Les prélèvements

Les prélèvements génitaux chez la femme sont effectués le matin, avant toute toilette génitale, avant la première miction et avant tout traitement antimicrobien local ou général. Le prélèvement est réalisé de préférence au laboratoire et à défaut acheminé rapidement (moins de 2 heures) dans des milieux de transport spécifiques (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia,* mycoplasmes).

10.1.1. Prélèvements cervico-vaginaux (voir le chapitre « Écoulement vaginal »)

Mettre en place un spéculum stérile non lubrifié et nettoyer soigneusement le col à l'aide d'une compresse stérile montée sur une pince et imbibée d'eau stérile. Utiliser des écouvillons stériles et prélever au niveau de l'endocol (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*), et du cul de sac postérieur (*Trichomonas vaginalis*, vaginose, *Candida*, mycoplasmes). Préciser le site de prélèvement sur chaque écouvillon. Pour la recherche de *C. trachomatis*, prélever des cellules de l'endocol, utilisant un écouvillon spécial type bactopick ou cytobrush.

10.1.2. Prélèvement vulvaire

Dans le cas où les prélèvements cervico-vaginaux ne peuvent être effectués, le prélèvement vulvaire permet la détection d'agent d'infection génitale mais avec un risque accru de contamination par la flore cutanéo-muqueuse de voisinage. On recommande à la patiente d'éviter toute toilette vulvo-vaginale depuis 24 heures. Le prélèvement cible les zones inflammatoires de la région vulvaire, de préférence au sein des sécrétions purulentes.

Chez la petite fille, penser à une oxyurose : un scotch-test vulvaire et anal à la recherche d'œufs d'oxyure doit être effectué dès le lever (appliquer un morceau de scotch transparent sur la marge anale et sur l'orifice génital).

10.1.3. Prélèvement d'une ulcération génitale (voir le chapitre « Ulcérations génitales »), anale, buccale

Le prélèvement est identique à celui réalisé chez l'homme (cf. tableau 10).

10.1.4. Dépistage du *Streptococcus agalactiae* chez la femme enceinte

Pour prévenir le risque d'infection néonatale par le streptocoque B, on en effectue un dépistage durant la 34-35e semaine de la grossesse. Pour cela, on réalise un simple prélèvement à l'écouvillon, au niveau du tiers inférieur du vagin, sans pose de speculum.

10.1.5. Les prélèvements du haut appareil génital

Les prélèvements obtenus au cours d'un acte chirurgical (ex. sous coelioscopie) sont adressés dans un flacon stérile sans aucun milieu de transport : biopsies de l'endomètre, prélèvements tubo-ovariens… De nombreux agents peuvent être retrouvés et certains plus spécifiquement comme le bacille tuberculeux ou les Actinomyces.

10.1.6. Prélèvement sanguin

Il permet de réaliser la sérologie de la syphilis (TPHA-VDRL-FTA). Les sérologies *Chlamydiae* ne sont positives que dans les infections génitales hautes. Par ailleurs, la majorité des infections urogénitales étant des infections sexuellement transmissibles, il est important de réaliser des sérologies VIH, VHB et VHC et de rechercher le ou les partenaires contaminés.

10.2. Analyses biologiques

Dès l'examen direct, le laboratoire est en mesure de mettre en évidence la présence de *Trichomonas vaginalis*, de diplocoques à Gram négatif évoquant *Neisseria gonorrhoeae*, de très nombreux polynucléaires neutrophiles signant l'infection, la présence de « clue cells » spécifique d'une vaginose à *Gardnerella vaginalis*, le déséquilibre de la flore signant une vaginose. La recherche d'*Haemophilus ducreyi* et la mise en évidence des corps de Donovan (donovanose) est plus difficile. Des techniques d'immunofluorescence peuvent être utilisées pour *Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum* et HSV 1 et 2. Toutefois, leur sensibilité reste médiocre. L'utilisation du microscope à fond noir permet de voir la morphologie hélicoïdale et le mouvement de rotation caractéristique de *T. pallidum* sur sérosité d'un chancre fraîchement prélevé. Mis à part pour *N. gonorrhoeae* et les mycoplasmes, les bactéries des infections génitales ne sont pas ou difficilement cultivables. Des méthodes par PCR permettent un diagnostic rapide de *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium,* HSV 1 et 2.

10.3. Résultats et interprétation (tableau 11)

L'agent isolé est un pathogène opportuniste : il peut exister en portage dans la flore génitale.

Le diagnostic de vaginose associe typiquement peu de morphotype *Lactobacillus* et beaucoup de morphotypes *Gardnerella* ou *Mobililuncus* (Score Hison et Hay).

Le diagnostic de vaginose à *Gardnerella vaginalis* repose sur l'association d'au moins 3 critères sur 4 : leucorrhées homogènes et grisâtres, test à la potasse positif (sniff test, odeur de poisson), pH vaginal > 4,5, « clue-cells » à l'examen direct à l'état frais. De plus en plus, la PCR permet d'élargir le diagnostic de vaginose en identifiant des bactéries comme *Atopobium vaginae* mais aussi de rendre un résultat standardisé et plus reproductible.

Dans les vaginites, le frottis vaginal est inflammatoire (nombreux leucocytes et quasi disparition des cellules vaginales) et on observe une prolifération mono microbienne ou la présence de *T. vaginalis*.

Les endocervicites sont dues à des pathogènes liés aux infections sexuellement transmissibles : *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* et *Mycoplasma genitalium*. Seul *N. gonorrhoeae* est cultivable simplement. L'utilisation de la PCR pour ces 3 agents est de plus en plus fréquente.

Dans les vulvo-vaginites à Candida, le frottis vaginal n'est pas inflammatoire (peu de leucocytes et présence de cellules vaginales).

Tableau 11. Les infections génitales chez la femme

Infections	Symptômes	Agent	Prélèvement	Diagnostic
Vulvite	Erythème vulvaire, prurit vulvaire, écoulement purulent	Staphylocoques Streptocoques Levures Oxyure	Prélèvement vulvaire et vaginal	ED, culture, scotch test
Candidose vulvo-vaginale	Erythème prurigineux Leucorrhées d'aspect blanchâtre	Candida *C. albicans*	Prélèvement vulvaire et vaginal	Peu de leucocytes. ED (levures) IsonetHay : gr. 1
Vaginose	Ecoulement vaginal abondant, Érythème, Brûlures, prurit vulvo-vaginal, Dysurie, brûlures mictionnelles	Déséquilibre de la flore vaginale : *Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Mobiluncus* anaérobies	Prélèvement vaginal	Absence de leucocytes. IsonetHay : gr. 3 Culture quantitative de *M. hominis* : $\geq 10^4$ /mL
Vaginite		*T. vaginalis* Prolifération monomicrobienne d'une bactérie de la flore vaginale (streptocoque, entérobactérie)	Prélèvement vaginal	**Nombreux leucocytes** ED (*T. vaginalis*)
Cervicite	Ecoulement vaginal ± discret Douleurs pelviennes	*Neisseria gonorrhoeae* *Chlamydiae trachomatis* *Mycoplasma genitalium*	Prélèvement au niveau de l'endocol	ED, culture, PCR (*C. trachomatis* et *M. genitalium*)

Tableau 11. Les infections génitales chez la femme				
Infections	**Symptômes**	**Agent**	**Prélèvement**	**Diagnostic**
Ulcération	Chancre indolore	*Treponema pallidum* (Syphilis)	Recueil de la sérosité au centre de la lésion	ED, PCR , sérologies
	Chancre mou	*Haemophilus ducreyi*	Recueil du pus en bordure de la lésion	ED ++++, PCR
	Micro-ulcération et adénite satellite	*C. trachomatis* : sérovar L1 à L3	Recueil de cellules par grattage de la lésion.	PCR
	Granulome	*Klebsiella granulomatis* (Donovanose)	Biopsie du tissu granuleux au bord de la lésion	ED ++++ (corps de Donovan), PCR
	Vésicules, brûlures mictionnelles ++	Herpes : HSV-1 et HSV-2)	Recueil de cellules par grattage du plancher de la lésion	IF ou PCR
Inflammation pelvienne	Endométrite Salpingite Abcès tubaire Abcès ovarien Pelvipéritonite	*N. gonorrhoeae* *C. trachomatis* Anaérobies Bacilles Gram – Streptocoques	Prélèvement vaginal Prélèvement endocol Biopsies de l'endomètre Prélèvements tubo-ovariens	*N. gonorrhoeae* ED, culture, PCR *C. trachomatis* et *M. genitalium* : PCR Autres : ED, cultures
Condylome	Exophytique, plat	HPV (*6,11,16*)	Biopsie	PCR, cytologie, histologie

En cas d'écoulement visible, un prélèvement urétral peut être réalisé chez la femme.

De nombreuses infections sexuellement transmissibles chez la femme restent asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

11. Examen bactériologique et parasitologique des selles

Une flore commensale extrêmement variée et abondante est présente dans le tube digestif. Elle se modifie mais persiste souvent même en cas de diarrhée et de prolifération d'une bactérie pathogène. La difficulté sera donc de mettre en évidence une bactérie pathogène au milieu de cette flore.

11.1. Le prélèvement

Les selles sont recueillies dans un flacon stérile fermant de manière hermétique. L'utilisation d'une spatule peut rendre l'opération plus pratique. Dans les syndromes dysentériques, la fraction purulente, muqueuse ou sanglante est traitée préférentiellement.

Chez le nourrisson, un écouvillonnage rectal présente la même valeur.

Si pour l'examen bactériologique des selles, un seul prélèvement est généralement suffisant. Pour la parasitologie, du fait de l'excrétion intermittente des œufs ou larves, il est recommandé de réaliser 3 prélèvements à quelques jours d'intervalle. Pour les amibes, les selles doivent être examinées très rapidement après leur émission afin de mettre en évidence la mobilité.

La conservation des prélèvements pour la bactériologie est de 12 h entre 2 et 8°C. Au-delà, l'utilisation d'un milieu de conservation (type Carry Blair) est préconisée.

11.2. Analyses biologiques

Le laboratoire est en mesure de fournir rapidement et facilement le résultat de la coloration de Gram qui précise : la présence de leucocytes et d'hématies signant une diarrhée dont le mécanisme est invasif, la présence d'un déséquilibre de la flore entre les Gram + et les Gram – (normalement la flore digestive est représentée

par 2/3 de Gram – et 1/3 de Gram +), la présence de morphologies et de mobilités bactériennes caractéristiques (*Vibrio, Campylobacter*). L'examen direct à l'état frais utilisé pour voir la mobilité bactérienne permet la recherche des amibes.

Il est important de préciser le contexte clinique (diarrhée aqueuse, syndrome dysentérique, immunodépression) et épidémiologique (épidémie, notion de toxi-infection alimentaire collective, diarrhée post antibiothérapie, voyage récent en pays tropical, contexte réglementaire…) et éventuellement les agents suspectés, car le laboratoire va utiliser en fonction de l'agent recherché des milieux sélectifs spécifiques. En l'absence d'élément clinique d'orientation, le laboratoire recherchera au minimum *Salmonella, Shigella,* parfois *Campylobacter* et *Yersinia*. Les autres pathogènes incluant les virus ne sont recherchés que dans certaines circonstances.

Dans le cas des toxi-infections alimentaires collectives à *Clostridium perfringes, Staphylococcus aureus* ou *Bacillus cereus*, la bactérie (ou sa toxine) peut être recherchée dans les selles mais aussi dans les aliments incriminés.

Dans le cadre d'une diarrhée post antibiothérapie, on recherchera plus particulièrement *Klebsiella oxytoca* et *Clostridioides difficile*. En cas de voyage récent en pays tropical, la présence d'un syndrome cholériforme, doit faire rechercher en priorité et en urgence *V. cholerae*. Les diarrhées aqueuses de retour de voyage sont le plus souvent liées aux *E. coli* entérotoxinogènes mais aussi *V. parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas*, les *E. coli* entéroinvasifs.

Les examens parasitologiques des selles comportent une étude macroscopique (anneaux, vers adultes) et microscopique, directe et après technique de concentration. La recherche d'une anguillulose justifie la réalisation de recherches itératives avec technique de Baerman ou culture sur gélose. La recherche de *Cryptosporidium* ou de microsporidies nécessite des colorations particulières.

11.3. Résultats et interprétation

Le panorama étiologique varie selon qu'il s'agit d'un sujet asymptomatique, symptomatique avec diarrhée ou avec d'autres manifestations. Les pathogènes identifiés sur des selles diarrhéiques sont présentées dans le tableau 12.

La présence de *Pseudomonas aeruginosa, S. aureus* ou *Candida* n'est pas pathologique en dehors de certains contextes cliniques. Ces étiologies ne sont pas habituellement recherchées. Des tests de diagnostic rapide ont été développés pour la mise en évidence des *Rotavirus, Norovirus, Astrovirus* et *Adenovirus*.

Tableau 12. Agents pathogènes à suspecter dans les diarrhées en fonction du résultat de l'examen direct

Aspect au Gram	Mécanisme de la diarrhée	Bactéries	Parasites	Virus
Présence de polynucléaires	Invasive	Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia	Amibes, bilharzies	
	Cytotoxique	*Clostridioïdes difficile* (50 %)		Rotavirus
Absence de polynucléaire	Cytotonique (exotoxines)	*Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Plesiomonas*		
	Malabsorption		Giardia, Cyclospora, Isospora, Cryptosporidium	Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Astrovirus

Les helminthes digestifs sont rarement responsables de diarrhée. On les identifie surtout chez des sujets avec douleurs abdominales sans ou avec amaigrissement, hyperéosinophilie modérée (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).

12. Recherche directe d'agents infectieux dans le sang circulant

De nombreux agents infectieux, essentiellement parasitaires, peuvent être mis en évidence directement dans le sang circulant. Cette présence dans le courant circulatoire est la conséquence d'un mode commun de transmission qui fait intervenir un vecteur hématophage, insecte ou acarien : anophèle pour le paludisme, glossine pour la trypanosomose africaine, *Culex, Aedes* ou *Chrysops* pour les filarioses, tiques pour les borrélioses.

12.1. Le prélèvement

12.1.1. Prélèvement de sang capillaire

Il est réalisé essentiellement dans le cadre du paludisme du fait de sa praticabilité.

Il s'effectue avec un dispositif à usage unique type lancette au niveau de la dernière phalange des trois derniers doigts des mains ou au niveau du talon chez **le nouveau-né**. Avant de prélever, effectuer une désinfection cutanée avec une compresse stérile (désinfectant cutanée, savon liquide, eau ou sérum physiologique stérile ; l'utilisation d'eau chaude entraîne une vasodilatation et permet d'obtenir plus facilement une goutte de sang).

Appliquer l'autopiqueur sur le site choisi et piquer : quelques µl de sang suffisent.

12.1.2. Prélèvement de sang veineux

Il s'effectue par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant type EDTA.

12.2. Analyses biologiques

Les parasites sanguicoles peuvent être mis en évidence tout simplement sur un frottis sanguin tels que ceux réalisés en hématologie pour la détermination des formules leucocytaires. *Plasmodium* sera visible à l'intérieur des hématies, les autres parasites étant extracellulaires.

Cependant, du fait souvent d'une faible quantité d'agent infectieux dans le sang, des techniques de concentration doivent être systématiquement effectuées. La goutte épaisse décrite pour le paludisme est une technique de référence, facile de réalisation et intéressante pour *Trypanosoma* et *Borrelia*. Malgré tout, des techniques de concentrations spécifiques ont été développées pour chaque agent infectieux.

12.3. Résultats et interprétation

Pour le paludisme, les objectifs sont d'effectuer rapidement le diagnostic positif, de déterminer s'il s'agit de *P. falciparum* ou d'une autre espèce plasmodiale et de calculer alors la parasitémie.

Si le frottis sanguin et la goutte épaisse sont les techniques de référence à réaliser de manière systématique, certains laboratoires utilisent la technique du QBC® (Quantified Buffy Coat) avec une sensibilité équivalente. La PCR est plus performante mais coûteuse et nécessitant du matériel spécialisé. La recherche d'antigène par immmunochromatographie est pratique mais ne présente une sensibilité correcte (bien inférieure à la goutte épaisse) que pour *P. falciparum*. Concernant *P. knowlesi*, on observe des réactions croisées avec les antigènes non *falciparum*.

Les microfilaires doivent de préférence être recherchées selon la période de la journée à laquelle elles sont les plus abondantes dans le sang périphérique, même si cette notion est à pondérer (diurne pour *Loa Loa*, nocturne pour *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*). Pour couvrir l'ensemble des origines géographiques, des prélèvements à minuit et à midi sont habituellement préconisés. La technique de concentration après lyse des hématies par la saponine permet d'étudier 20 ml de sang. On observe les microfilaires vivantes et mobiles dans le culot de centrifugation. L'identification de l'espèce se fait après coloration cytologique.

Trypanosoma gambiense et *T. rhodesiense* sont recherchés dans le sang et les ganglions, mais aussi dans le LCR pour le diagnostic de phase de polarisation cérébrale. Plusieurs techniques de concentration sont décrites dans le sang : triple centrifugation, méthode au microhématocrite, filtration sur résine échangeuse d'ions. Certaines nécessitent du matériel peu coûteux mais spécialisé.

Les *Borrelia* responsables des fièvres récurrentes, doivent être recherchées au moment des accès fébriles. Il s'agit de bactéries spiralées, fines, très difficiles à cultiver et dont le diagnostic biologique peut se faire par l'examen direct.

Enfin de manière exceptionnelle et dans certains contextes, il est possible d'observer dans le sang :

- *Bartonella bacilliformis* : agent de la maladie de Carrion et de la Verruga péruvienne, transmis par des phlébotomes, ce sont des bactéries intra-érythrocytaires.
- *Babesia* : transmise par des tiques, atteignant principalement les patients splénectomisés, cette protozoose est due à un parasite intraérythrocytaire de morphologie proche de *Plasmodium*, et responsable de très fortes parasitémies (jusqu'à 75 %).
- *Leishmania* : des techniques de cytoconcentration sanguine sont décrites dans les cas de leishmanioses viscérales. Cependant dans ce contexte, les prélèvements de moelle osseuse ou ganglionnaires restent le plus adaptés au diagnostic.

13. Conclusion

La qualité d'une analyse à visée microbiologique dépend très étroitement de la qualité des prélèvements et de la rapidité de leur acheminement. Une antibiothérapie ou un traitement antifongique même inefficace cliniquement va considérablement gêner la croissance des micro-organismes *in vitro* : les prélèvements seront réalisés chaque fois que cela est possible avant la mise en route du traitement anti-infectieux. En biologie, comme dans beaucoup de domaines de la médecine, on ne trouvera le plus souvent que ce que l'on cherche, notamment dans les cas difficiles : il est donc indispensable d'accompagner chaque prélèvement de renseignements cliniques qui permettront de choisir les techniques à mettre en œuvre pour isoler les agents biologiques suspectés.

Anti-infectieux essentiels

En milieu tropical, les maladies infectieuses sont fréquentes, graves, curables pour la plupart par des anti-infectieux ou prévenues par la vaccination mais elles sont coûteuses. Les anti-infectieux y représentent le principal groupe de médicaments prescrits et achetés.

Une rationalisation s'impose donc pour :
- une prescription adaptée aux pathologies locales (pathologie géographique) ;
- un achat au moindre coût ;
- une bonne disponibilité en anti-infectieux ;
- une prescription adaptée aux catégories de personnel soignant (figure 1) ;
- éviter l'apparition de résistances.

La rationalisation de l'emploi des anti-infectieux repose sur :

1. Une politique pharmaceutique nationale :

- Évaluation des besoins ; achat, fabrication, contrôle et distribution d'anti-infectieux adaptés à ces besoins, au plus bas prix et de façon continue ; formation à une prescription pertinente.
- Réglementation ; lutte contre la fraude et les malfaçons ; information sur les risques de l'automédication et de l'achat de médicaments hors des pharmacies (tableau 1).

Tableau 1. Risques de l'automédication et de l'achat d'anti-infectieux non contrôlés dans les marchés

Anti-infectieux périmés	→ Inefficacité, risque de toxicité
Anti-infectieux sous-dosés	→ Sélection de bactéries résistantes
Anti-infectieux surdosés	→ Toxicité
Anti-infectieux inadaptés à l'infection	→ Inefficacité ; sélection de bactéries résistantes
Anti-infectieux sans nom	→ Risques de toxicité et d'inefficacité
Dans tous les cas	→ Dépenses inutiles et morbidité surajoutée

2. La sélection des anti-infectieux essentiels regroupés en une ou des listes nationales

Adaptée aux pathologies et aux niveaux sanitaires, consensuelle et révisable, selon des critères simples (tableau 2) et en s'aidant des modèles proposés par l'OMS (tableau 3).

Depuis 2020, l'OMS édite une version numérique de sa liste des médicaments essentiel (site web en fin de chapitre).

À activité antibactérienne égale sur une bactérie, est choisi l'antibiotique :
- le moins coûteux (domaine public, fabrication générique dans les pays en développement) ;
- dont le maniement et les effets secondaires sont bien connus ;
- réservant les antibiotiques plus récents aux cas graves et/ou aux infections à bactéries résistantes (antibiotiques de « 2e ligne »).

Tableau 2. Critères de sélection des anti-infectieux pour les listes des médicaments essentiels	
Cliniques	**Epidémiologiques**
Adaptés à des situations cliniques faciles à identifier Adaptés aux différents niveaux de la pyramide sanitaire (figure 1) Polyvalents Bien tolérés, à faible toxicité Efficaces en traitement court (Voir le chapitre « Traitements courts ou « minute » »)	Adaptés à l'épidémiologie du pays : prévalence des maladies, variations saisonnières, épidémies
Economiques	**Bactériologiques**
Peu coûteux Conditionnés sur place et en présentation adaptée aux collectivités Sans flacons de sirop lourds et fragiles	Actifs sur les bactéries du milieu A spectre étroit pour éviter la sélection de bactéries résistantes
	Pharmacologiques
	Faible sensibilité à la chaleur Longue validité Actifs *per os* Formes retard

3. L'élaboration de formulaires d'anti-infectieux essentiels :

- limités aux médicaments retenus sur la(les) liste(s) nationale(s) ;
- adaptés aux pathologies du pays et aux compétences des prescripteurs (médecins, infirmiers) ;
- utilisant les dénominations communes internationales (DCI) afin de limiter les noms de produits ainsi reconnaissables par tout le personnel et de permettre des appels d'offre justes ;
- concernant des anti-infectieux non associés et des molécules tombées dans le domaine public ;
- correspondant aux guides thérapeutiques ;
- révisables et complets (activité, biodisponibilité, pharmacocinétique, toxicologie, effets secondaires, posologie, indications, prix).

4. L'élaboration de guides thérapeutiques :

- ciblés sur un ou des niveaux de la pyramide sanitaire (figure 1) ;
- adaptés à l'épidémiologie, à la liste des médicaments essentiels et aux possibilités financières de la population ;
- faisant appel à des arbres décisionnels à partir de symptômes (voir le chapitre « Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) » ;
- limitant les traitements symptomatiques associés ;
- standardisés mais proposant des alternatives selon le terrain et l'approvisionnement.

5. Le contrôle de qualité

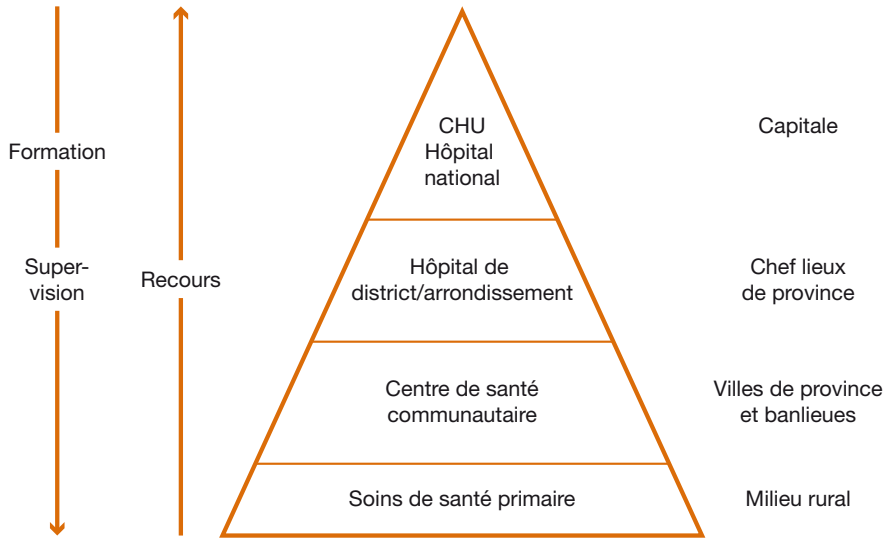
Soit national, à tous les stades de distribution, soit selon le code de bonne pratique ou la certification de qualité de l'OMS.

Tableau 3. Anti-infectieux essentiels (d'après la 21e liste de l'OMS, 2019)

Antibactériens		Antiparasitaires		Antifongiques	Antiviraux
Ampicilline Amoxicilline Amoxiclav* Benzathine-benzylpénicilline Benzylpénicilline Phénométhyl-pénicilline Benzylpénicilline-procaïne* Cloxacilline° Piperacilline+tazobactam Céfalexine Céfazoline* Céfixime Céfotaxime* *Ceftazidime* *Ceftazidime+avibactam* Ceftriaxone°* Cefuroxime *Méropénème** *Méropénème+vaborbactam* Azithromycine* Clarithromycine* Chloramphénicol Ciprofloxacine *Moxifloxacine* *Levofloxacine* Doxycycline** *Amikacine** *Colistine* Gentamicine Spectinomycine *Plazomicine* Métronidazole Nitrofurantoïne Cotrimoxazole *Vancomycine* *Fosfomycine* *Linézolide* *Polymyxine B* Clindamycine	Clofazimine Dapsone Rifampicine RMP Rifabutine Rifapentine* Ethambutol ETB Isoniazide INH *Streptomycine** Pyrazinamide PZA INH+RMP INH+RMP+ETB INH+RMP+ETB+PZA INH+RMP+PYZ INH+pyridoxine+cotrimoxazole PAS *Bédaquiline*** *Clofazimine* *Cyclosérine* *Delamanide*** *Ethionamide* **OPHTALMO/ORL** Azithromycine Erythromycine* Ofloxacine° Natamycine Tétracycline° Ciprofloxacine°** **TOPIQUE** Mupirocine Permanganate de K Sulfadiazine Ag** **ANTISEPTIQUES/ DESINFECTANTS** Chlorhexidine Ethanol Alcool isopropyl. Povidone iodée Dérivés chlorés *Chloroxylénol* *Glutaral*	Albendazole Ivermectine Lévamizole Mébendazole Niclosamide Diloxanide** Pyrantel Diéthylcarba-amazine Praziquantel Triclabendazole *Oxamniquine** Métronidazole° Amphotéricine B Miltéfosine Paromomycine Stib.Na/Antimo-niate méglumine Amodiaquine AQ* Méfloquine MQ* Artéméther AM* AM+luméfantrine* Artésunate AS* AS+AQ* AS+MQ AS+pyronaridine** Chloroquine* Dihydroartémisi-nine+pipéraquine* Doxycycline* **	Primaquine* Quinine* Sulfadoxine+py-riméthamine SP* SP+AQ* Proguanil* Sulfadiazine Sulfamétho-xazole+triméthoprime Pyriméthamine Cotrimoxazole Eflornithine* *Pentamidine** Fexinidazole* Mélarsoprol Suramine Na* Benznidazole Nifurtimox* **TOPIQUES** Benzoate de benzyle°** Perméthrine	Clotrimazole Fluconazole Griséofulvine Itraconazole* Voriconazole* Nystatine Ampho.B Flucytosine *Iodure de K* **TOPIQUES** Miconazole Terbinafine Thiosulfate de Na Sulfure de sélénium	Aciclovir° *Oseltamivir** *Valganciclovir** Ribavirine* *IFNα PEG** Entecavir Daclatasvir* Glecaprevir+pibrentasvir Sofosbuvir* Sofosbuvir+velpatasvir Dasabuvir Ledipasvir+sofosbuvir Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir Abacavir ABC Lamivudine 3TC Ténofovir TDF Zidovudine AZT Efavirenz EFV** Névirapine NVP** Atazanavir** Atazanavir + ritonavir Darunavir** Lopinavir + ritonavir Ritonavir Dolutégravir** Raltégravir* ABC+3TC Dolutégravir+3TC+TDF EFV+emtri-citabine+TDF EFV+3TC+TDF Emtricitabine*+TDF 3TC+NVP+AZT AZT+3TC **OPHTALM0** Aciclovir

Italique : liste complémentaire et anti-infectieux de réserve (diagnostic et/ou traitement par un spécialiste).
*indication ou contre-indication particulière.
**restriction selon le pois et l'âge.
°exemple de classe thérapeutique (d'autres molécules de la même classe peuvent être utilisées).

Figure 1. Niveaux d'activité au sein de la pyramide sanitaire



6. La bonne disponibilité et la gestion des stocks

En chambre froide pour les vaccins (3-6 °C) : réfrigération et parfois congélation, en chambre froide simple pour les antibiotiques (15-18 °C).

7. La formation des prescripteurs (en utilisant les DCI, avec la liste nationale et les schémas standardisés) et de la population pour un usage rationnel des anti-infectieux.

8. Le recouvrement des coûts privé, associatif, mutualiste ou selon l' « Initiative de Bamako ».

9. La recherche opérationnelle (exemple : évaluation des besoins, des consommations et du recouvrement des coûts), épidémiologique (exemple : épidémiologies des fièvres en milieu rural), clinique (exemple : nouveaux antibiotiques et nouveaux vaccins), microbiologique (exemple : évaluation des résistances) et fondamentale (exemple : mécanismes moléculaires des infections).

10. L'évaluation de la consommation des anti-infectieux, des besoins urgents, de la pertinence des listes, des schémas thérapeutiques standardisés et de leur utilisation, de la sensibilité des souches bactériennes.

11. L'extension de la politique des anti-infectieux essentiels à celle de laboratoires de diagnostics microbiologiques essentiels et aux « paquets de prise en charge » essentiels.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Version numérique de la liste des médicaments essentiel OMS 2020 : https://list.essentialmeds.org

Guide pratique MSF 2019 d'utilisation des médicaments essentiels à l'usage des médecins, pharmaciens, infirmiers et auxiliaires de santé : https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/15826987-Francais.pdf

Listes modèle OMS des médicaments essentiels (21e liste 2019) :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf

Antituberculeux

1. Antituberculeux de première ligne

DCI	**Isoniazide (INH)** **code OMS : H**
Famille	Pyridines
Présentation orale	Comprimé : 50 mg et 150 mg
Présentation parentérale	Ampoule i.m., i.v. : 500 mg
Doses	3 à 5 mg/kg/jour (1-2 µg/ml 3 heures après absorption)
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycoliques des parois des BK
Biotransformation	Acétylation hépatique non inductible
Pic de concentration	2 heures
Demi-vie	80 minutes (acétyleurs rapides) 180 minutes (acétyleurs lents)
Excrétion	Urinaire en partie sous forme active, biliaire inactivée
Diffusion	Plasma et tissus dont LCR, placenta, lait
Spectre antibactérien	*M. tuberculosis, M. bovis, M. kansasii, ± M. avium*
Effets secondaires	Neuropathies périphériques (prévenues par la pyridoxine), convulsions, hépatites (association avec la rifampicine ou le pyrazinamide), pellagre (prévenue par la niacine), allergie, lupus médicamenteux
Contre-indications	Insuffisance hépatique sévère, début de grossesse, allergie
Divers	Surveillance : transaminases

DCI	**Rifampicine (RMP)** **code OMS : R**
Famille	Rifamycines
Présentation orale	Gélule : 300 mg ; sirop : 100 mg (5 ml)
Doses	10-20 mg/kg/jour (maxi : 600 mg/j)
Mode d'action	Inhibe la transcription
Biotransformation	Désacétylation hépatique (reste active)
Pic de concentration	2-3 heures
Demi-vie	2 heures
Excrétion	Biliaire et rénale
Diffusion	Bonne pénétration cellulaire (macrophages)
Spectre antibactérien	*M. tuberculosis, M. kansasii, M. marinum, M. leprae*
Effets secondaires	Hépatites (association avec INH), allergie, urines/selles orange, réaction fébrile, purpura, troubles digestifs
Contre-indication	Insuffisance hépatique, rétention biliaire, porphyries
Divers	Surveillance : transaminases

DCI	**Pyrazinamide (PZA)** code OMS : Z
Famille	Pyrazines
Présentation orale	Comprimé : 500 mg
Doses	20-30 mg/kg (2 g/jour maximum chez l'adulte)
Mode d'action	Bactéricide sur bacilles intracellulaires, surtout en milieu acide
Biotransformation	En acide pyrazoïque et hydroxypyrazoïque
Pic de concentration	2 heures
Demi-vie	6 heures
Excrétion	Urinaire
Diffusion	Tous tissus et intracellulaire (macrophages)
Spectre antibactérien	Complexe *M. tuberculosis* sauf *M. bovis*
Effets secondaires	Hépatite, arthralgies, hyperuricémie, troubles digestifs, allergie
Contre-indication	Hépatopathie
Divers	Surveillance : transaminases et uricémie

DCI	**Streptomycine** code OMS : S
Famille	Aminosides
Présentation orale	i.m. : 1 g
Doses	1 g/jour
Mode d'action	Inhibition de la synthèse protéique
Biotransformation	Pas de métabolisme
Pic de concentration	60 minutes
Demi-vie	2,5 heures
Excrétion	Urinaire sous forme active
Diffusion	Faible diffusion intracellulaire, diffuse dans plasma, poumon, rein, bile, placenta, lait ; diffuse peu dans le LCR
Spectre antibactérien	*M. tuberculosis, M. kansasii, M. marinum*
Effets secondaires	Ototoxicité, néphrotoxicité, allergie
Contre-indications	Allergie, myasthénie
Divers	Surveillance : créatinine, audiogramme, fonction vestibulaire

DCI	**Ethambutol (EMB)** code OMS : E
Famille	Éthylènediamines
Présentation orale	Comprimé : 250 mg, 400 mg, 500 mg
Présentation parentérale	Perfusion : 500 mg
Doses	20-30 mg/kg/jour
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycoliques des parois des BK
Biotransformation	Hépatique : 20 % métabolisés par l'alcool deshydrogénase
Pic de concentration	2-4 heures
Demi-vie	6 heures
Excrétion	Rénale
Diffusion	Plasma et tissus y compris poumon, LCR, placenta
Spectre antibactérien	*M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. kansasii, M. terrae*
Effets secondaires	Névrite optique rétrobulbaire, neuropathies périphériques sensitives, allergie
Contre-indication	Allergie
Divers	Surveillance : acuité visuelle, vision des couleurs, fond d'oeil

Associations :
Isoniazide : 150 mg + éthambutol : 400 mg
Isoniazide : 150 mg + rifampicine : 300 mg
Isoniazide : 300 mg + thiacétazone : 150 mg
Isoniazide : 50 mg + rifampicine : 120 mg + pyrazinamide : 300 mg

2. Antituberculeux de seconde ligne

Médicaments	Posologie quotidienne	Effets indésirables	Remarques
Amikacine	10 à 15 mg/kg/jour i.v. ou i.m.	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale	Audiométrie de référence, surveillance fonction rénale, K+, Ca++ et Mg++/semaine
Ciprofloxacine	500-750 mg x 2/jour *per os*	Nausées, vomissements, photosensibilisation, tendinopathies	Ofloxacine (300-400 mg x 2/jour) possible A distance de la prise de fer
Moxifloxacine	400 mg x 1 /jour *per os*	Nausées, vomissements, photosensibilisation, tendinopathie, allongement du QT	A distance de la prise de fer
Lévofloxacine	500 mg x 2/j en une prise (1 g/j)	Hépatite, tendinopathie, phototoxicité, interactions médicamenteuses, allongement du QT	Fluoroquinolone à privilégier (comme la moxifloxacine) dans le traitement des tuberculoses résistantes, en association
Clofazimine	100-200 mg/jour *per os*	Nausées, vomissements, pigmentation, ichtyose	Dépôts organiques de cristaux de clofazimine, syndrome abdominal douloureux
Cyclosérine (et Terizidone)	250-500 mg x 2/jour *per os* 15-20 mg/kg/jour max 1 g	Troubles psychiatriques, convulsions, allergie, neuropathie	Évaluation psychiatrique préalable, pyridoxine (50 mg/250 mg cycloserine)
Éthionamide	250-500 mg x 2/jour *per os* 15-20 mg/kg/jour	Nausées, vomissements, hépatite, goitre, photosensibilisation, arthralgies, goût métallique	Surveiller bilan hépatique
PAS	4-6 g x 2/jour *per os* 150 mg/kg/jour	Nausées, vomissements, diarrhée, hépatite, allergie	
Linézolide	300 à 600 mg x 1/jour	Anémie, thrombopénie, acidose lactique, neuropathie, névrite optique, interactions médicamenteuses	NFS , transaminases
Bédaquiline	400 mg/j pendant 15j puis 200 mg x 3/semaine	Allongement du QT, interactions médicamenteuses	ECG réguliers K+, Mg++, CPK, lipasémie
Délamanide	100 mg x 2/j	Allongement du QT	ECG avant et sous traitement
Prétomanide	200 mg/j	Hépatite, troubles digestifs, cytopénie, neuropathie, allongement du QT, infertilité	Avec la bédaquiline et le linézolide (schéma BPaL des tuberculoses MDR)

i.v. : intraveineux ; i.m. : intramusculaire. La capréomycine et la kanamycine ne sont plus recommandés par l'OMS dans le traitement des tuberculoses résistantes.

Nouveaux dérivés de la rifamycine :

- rifabutine : CMI sur *M. tuberculosis* dix à vingt fois inférieure à celle de la rifampicine, mais concentrations sériques dix à vingt fois plus faibles
- rifapentine : activité sur *M. tuberculosis* voisine de celle de la rifampicine, demi-vie de 24 heures ; administrée une fois par semaine

L'imipenem-cilastatin ou le meropenem peuvent être utilisés dans le traitement des tuberculoses MDR en association.

La ciprofloxacine et l'ofloxacine sont présumées moins efficaces que la lévofloxacine ou la moxifloxacine dans le traitement des tuberculoses MDR en association

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :
Achat d'antituberculeux de qualité et à prix abordable par Global Drug Facility :
http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/whatis/FS%20DP%20Brochure%20FINAL_FR.pdf

Antirétroviraux

DCI	Présentation	Posologie chez l'adulte	Effets secondaires	Contre-indications	Principales interactions
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse					
Zidovudine AZT	Gel : 100 mg Gel : 250 mg Cp : 300 mg	500 à 600 mg en 2 à 3 fois/j À jeun ou aux repas	Cytopénie Troubles digestifs Céphalées Myalgies Paresthésies Insomnie	Hypersensibilité à la zidovudine Anémie Neutropénie Association à d4T	Rifamycines Phénobarbital Amphotéricine B Cotrimoxazole Paracétamol Salicylés Pyriméthamine Vincristine
Didanosine ddI	Cp : 50 à 200mg Gel : 125 à 400 mg	75 à 400 mg/j selon fonction rénale en 1 à 2 prises/j À jeun	Pancréatite Neuropathie Hyperuricémie Acidose lactique Stéatose	Hypersensibilité à la didanosine Association à d4T ± ddC	Dapsone Tétracyclines Ethambutol INH Pentamidine Azolés
Zalcitabine ddC	Cp : 0,375 mg Cp : 0,750 mg	0,750 mg 1 à 3 fois/j selon fonction rénale À jeun ou aux repas	Neuropathies Ulcérations des muqueuses Pancréatite Cardiopathie Cytolyse	Hypersensibilité à la zalcitabine Grossesse Neuropathies Association à 3TC ± d4T ± ddI	Anti-acides AmphoB Métoclopramide Aminosides TMP Dapsone Cimétidine Pentamidine INH Métronidazole Vincristine
Lamivudine 3TC	Cp : 150 mg Solution buv : 10 mg/ml	25 à 150 mg en 1 à 2 fois/j selon fonction rénale À jeun ou aux repas	Pancréatite Cytolyse Acidose Stéatose Neuropathies Arrêt : réactivation HVB	Hypersensibilité à la lamivudine Association à ddC	Cimétidine Ranitidine Triméthoprime Cotrimoxazole
Emtricitabine FTC	Gel : 200 mg	En association 200 mg 1 fois/j À jeun ou aux repas	Asthénie Céphalées Troubles digestifs Cytopénie Prurit Acidose lactique Lipodystrophie Arrêt : réactivation HVB	Hypersensibilité Monothérapie	Cimetidine Ranitidine
Stavudine d4T	Cp : 15 mg, 20 mg, 30 mg 40 mg Solution buv : 1 mg/ml	De 15 mg 1 fois/j à 40 mg 2 fois/j selon fonction rénale À jeun	Neuropathies Cytolyse Pancréatite Acidose lactique Stéatose	Hypersensibilité à la stavudine Neuropathie périphérique sévère Association à AZT ± ddI ± ddC	Cotrimoxazole Clofazimine Carbamazépine INH Dapsone Kétoconazole Rifamycines Métronidazole Vincristine Pentamidine Sulfadiazine
Tenofovir TDF	Cp : 300 mg	300 mg 1 fois/j Au repas	Asthénie Céphalées Troubles digestifs Insuffisance rénale Syndrome de Fanconi Arrêt : réactivation HVB	Hypersensibilité enfants adolescents Intolérance au galactose	Aminosides Vancomycine Pentamidine IV Amphotericine B
Tenofovir Alafenamide TAF	Uniquement en association	Association comprenant 25 mg de TAF	Céphalées, étourdissements, diarrhéées, nausées, arthralgie, asthénie, cytolyse hépatique	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients	Carbamazépine, Oxcarbazépine, Phénobarbital et phénytoïne Rifampicine, Rifabutine et rifapentine Millepertuis ıtraconazole et ketoconazole

DCI	Présentation	Posologie chez l'adulte	Effets secondaires	Contre-indications	Principales interactions
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse					
Abacavir ABC	Cp : 300 mg Solution buv : 20 mg/ml	300 mg 2 fois/j À jeun ou aux repas	Grave réaction d'hypersensibilité Acidose lactique Stéatose Céphalées	Hypersensibilité à l'abacavir Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère	Alcool
Associations fixes :	AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) : 1 cp x 2 fois/j AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (300 mg) : 1 cp x 2 fois/j 3TC (300 mg) + ABC (600 mg) : 1 cp x 1 fois/j FTC (200 mg) + TDF (300 mg) : 1 cp x 1 fois/j FTC (200m) + TAF (25 mg) : 1 cp /jour FTC (200 mg) + TAF (10 mg) : 1 cp				

Gel : gélule ; Cp : comprimé

DCI	Présentation	Posologie chez l'adulte	Effets secondaires	Contre-indications	Principales interactions
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse					
Névirapine NVP	Cp : 200 mg	1 cp/j x 14 j puis 1 cp 2 fois/j À jeun ou aux repas	Éruptions cutanés au début du traitement Hypersensibilité Lyell Hépatite Neutropénie	Hypersensibilité à la névirapine ± association à la delavirdine et à l'éfavirenz	Carbamazépine Corticoïdes Rifamycines Clindamycine Azolés Macrolides Cimétidine Saquinavir Indinavir
Névirapine XR NVP	Cp: 400 mg	1 cp par jour , la suite des 14 premiers jours de NVP	Éruptions cutanées au début du traitement Hypersensibilité Lyell Hépatite Neutropénie	Hypersensibilité à la névirapine ± association à la delavirdine et à l'éfavirenz	Carbamazépine Corticoïdes Rifamycines Clindamycine Azolés Macrolides Cimétidine Saquinavir Indinavir
Efavirenz EFV	Gel : 50 mg Gel : 100 mg Gel : 200 mg	600 mg : 1 prise au coucher À jeun ou au repas	Troubles neurologiques Éruptions cutanées Lyell	Hypersensibilité à l'éfavirenz Insuffisance hépatique grave Grossesse ± association à la névirapine et à l'éfavirenz	Substrats du CYP3A dont carbamazépine, corticoïdes, phénobarbital, rifamycines, clindamycine, azolés, macrolides, antiprotéases
Doravirine DOR	Cp: 100 mg	1 cp / jour	Nausées Fatigues, étourdissement, somnolence Céphalées Insomnies, cauchemars	Hypersensibilité aux molécules actives ou inactives contenues dans le comprimé	Inducteurs du CYP3A4 : rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, enzalutamide, mitotane, millepertuis
Rilpivirine RPV	Cp : 25 mg	1 cp/j À prendre avec un repas suffisamment calorique	Rares : exanthème céphalées, somnolence asthénie		Contre indiqué avec carbamazepine, phénobarbital, phénytoine rifabutine, rifampicine IPP corticoïdes millepertuis
Etravirine EVR	Cp : 100 mg Cp : 200 mg	C00 mg x 2 fois/j À prendre avec un repas	Exanthème (10%) Hépatite aiguë	Inactif sur VIH2 1re ligne thérapeutique	Inducteur enzymatique via le CYP4503A4 et CYP2C
Associations :	FTC (300 mg) + TDF (300 mg) + EFV (600 mg) : 1 cp 1 fois/j TDF (245 mg) + FTC (200 mg) + RPV (25 mg) : 1 cp/j DOR (100 mg) + 3TC (300 mg) + TDF (300mg) : 1 cp / jour RPV (25 mg) + FTC (200 mg) + TAF ; 1 cp / jour				

DCI	Présentation	Posologie chez l'adulte	Effets secondaires	Contre-indications	Principales interactions
Inhibiteurs de l'intégrase (INI)					
Raltégravir RAL	Cp : 400 mg	1 cp x 2 fois/j au repas ou en dehors des repas	Troubles digestifs Douleurs musculaires Augmentation des CPK Elévation des transaminases		Rifampicine (pas obligatoire depuis reflate TB et Grinzstien)
Dolutégravir DTG	Cp : 50 mg	Selon le profil viral 1 cp x 1 fois/j ou 1 cp x 2 fois/j au repas	Nausées Céphalées Diarrhées		EFV Tipranavir
Cabotegravir CBG	Cp : 30 mg Injectable 600 mg/ 3 ml	**TRAITEMENT PRÉLIMINAIRE PAR VOIE ORALE** 1 comprimé de cabotégravir 30 mg 1x/j avec 1 comprimé de rilpivirine 25 mg 1x/j pour le premier mois (au moins 28 jours). Puis par voie Injectable : **INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES INITIALES** 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine pour une dose à administrer le même jour que les dernières doses orales de cabotégravir et rilpivirine. **INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES SUBSÉQUENTES** 1 injection de 2 mL (400 mg) de cabotégravir 4 semaines (à débuter 4 semaines après les injections intramusculaires initiales).	Nausées Céphalées Diarrhées	Hypersensibilité aux molécules actives ou inactives contenues dans le comprimé	Administration en concomitance avec les médicaments qui induisent les enzymes CYP3A inhibiteurs de la pompe à protons pour la forme PO
Elvitégravir EVG	Cp : 50 mg	1 cp x 1 fois /j			Augmentation de la créatinine en association avec le Cobicistat
Associations :	EVG (50 mg) + TDF (300 mg) + FTC (200 mg) + Cobicistat (150 mg) : 1 cp x 1 fois /j BIC (50 mg) + FTC (200 mg) + TAF: 1 cp / jour EVG (100 mg) + COBI (150 mg) + TAF (10mg) + FTC (200mg) : 1 cp /jour DTG (50 mg) + 3TC (200mg) + AZT (600mg): 1 cp / jour DTG (50 mg) + 3TC (300 mg): 1 cp / jour DTG (50 mg) + RPV (25 mg) : 1 cp / jour CABOTEGRAVIR (600mg) + RPV (900 mg) injection de chaque 1 / mois après la phase initiale pour vérification de la tolérance				
Inhibiteur du récepteur CCR5 (pour les virus utilisant le corécepteur CCR5)					
Maraviroc MVC	Cp : 150 mg Cp : 300 mg	En fonction des antiviraux associés : 150 mg x 2 fois /j Ou 300 mg x 2 fois /j Ou 600 mg x 2 fois/j au repas ou en dehors des repas	Nausées Asthénie Vertiges Insomnie Exanthème		CYP3A4 Rifampicine (nécessite de doubler les doses de MVC)
Inhibiteur de fusion					
Enfuvirtide T20	SC : 90 mg	90 mg x 2 fois/j en sous cutané	Nodules aux points d'injections		Aucune

Gel : gélule ; Cp : comprimé ; SC : sous-cutané

DCI	Présentation	Posologie chez l'adulte	Effets secondaires	Contre-indications	Principales interactions
Inhibiteurs de protéases (IP)					
Ritonavir* RTV	Cap : 100 mg Solution buv : 600 mg pour 7,5 ml	600 mg 2 fois/j doses croissantes de J1 à J5 Aux repas	Neuropathie Lipodystrophies Hyperuricémie Hyperlipidémie Diabète, Hyperamylasémie Cytolyse Cholestase biologique	Hypersensibilité au ritonavir Insuffisance hépatique grave ± inducteurs et substrats du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4 dont rifamycines prednisone barbituriques Inhibiteurs du CYP3A4 dont azolés macrolides Substrats du CYP3A4 dont analgésiques, AINS, éthynilœstradiol, clindamycine, dapsone Autres antiprotéases éfavirenz néviparine
Atazanavir ATV	Gel : 100 mg Gel : 150 mg Gel : 200 mg Gel : 300 mg	300 mg 1 fois/j + ritonavir 100 mg x 1 fois/j Aux repas	Ictère à bilirubine non conjuguée Céphalées, Insomnie Éruption cutanée Troubles digestifs	Hypersensibilité Insuffisance hépatique Malabsorption du glucose et/ou du galactose Indinavir	
Indinavir IDV	Gel : 200 mg Gel : 400 mg	400 mg 2 fois/j + ritonavir 100 mg x 2 fois/j Aux repas	Troubles digestifs Lithiase urinaire Insuf. rénale Hémolyse Diabète Hyperlipidémie Lipodystrophies	Hypersensibilité à l'indinavir Insuffisance hépatique grave Boisson alcaline ± inducteurs et substrats du CYP3A4	
Saquinavir SQV	Gel : 200 mg Cap : 200 mg	Gel : 600 mg 2 fois/j + ritonavir 100 mg x 2 fois/j Aux repas	Troub. digestifs Diabète Lipodystrophies Cytolyse Aggravation des hépatopathies virales ou alcooliques	Hypersensibilité au saquinavir Insuffisance hépatique grave pour capsules ± Inducteurs et substrats du CYP3A4	
Nelfinavir NFV	Cp : 250 mg	750 mg 3 fois/j Aux repas	Diarrhée, Éruption cutanée Cytolyse Diabète Neutropénie Hyperlipidémie Lipodystrophies	Hypersensibilité au nelfinavir ± inducteurs et substrats du CYP3A4	
Amprénavir APV	Cap : 150 mg Solution buvable : 15 mg/ml	600 mg x 2 fois/j + ritonavir 100 mg x 2 fois/j Aux repas	Nausées Vomissements Éruption cutanée (S2) Paresthésies buccales et péribuccales	Hypersensibilité ± inducteurs et substrats du CYP3A4	
Lopinavir LPV	Cap : 133,3 mg + 33,3 mg de ritonavir	3 cap x 2 fois/j Aux repas	Diarrhée Nausées Vomissements Éruption cutanée Céphalée	Hypersensibilité ± inducteurs et substrats du CYP3A4	
Darunavir DRV	Cp : 400 mg Cp : 600 mg Cp : 800 mg	800 mg x 1 fois/j + ritonavir 100 mg 1 x 1 fois/j Ou 600 mg x 2 fois/j + ritonavir 100 mg x 2 fois/j Aux repas	Troubles digestifs Exanthème	Prudence en cas d'atteinte hépatique	

Associations : LPV (200 mg) + RTV (50 mg) : 2 cp x 2 fois/j
DRV (800 mg) + RTV (100 mg) : 2 cp /jour
DRV (400 mg) + RTV (50 mg) : 2 cp x2/J pendant le repas
DRV (800 mg) + COBI 150 mg : 1 cp / jour pendant le repas
ATV (300 mg) + RTV 150 mg : 2 cp / Jour
DRV (800 mg) + COBI (150 mg) + FTC (200 mg) + TAF (10 mg) : 1 cp / jour pendant le repas

* Le ritonavir ne s'utilise pratiquement plus qu'à la dose de 100 mg x 1 fois ou 2 fois /24 heures en association avec – d'autres IP (effet *booster* qui augmente les concentrations des IP)

Gel : gélule ; Cp : comprimé ; Cap : capsule

Antiparasitaires

En dehors de ceux mentionnés dans les tableaux d'antimalariques (tableau 1) et des autres antiparasitaires (tableau 2) suivants, certains antibiotiques ont une action antiparasitaire : cotrimoxazole (isosporose, toxoplasmose), spiramycine, sulfadoxine et sulfadiazine (toxoplasmose).

Tableau 1. Principaux antipaludiques

Famille	DCI	Présentation	Traitement préventif	Traitement curatif
Amino-4-quinoléines	**Chloroquine**	Cp : 100 mg Cp : 300 mg Sirop : 25 mg/mes.	A : 100 mg/j ou 300 mg/semaine E : 1,5 mg/kg/j pendant le séjour puis même dose pendant 28 jours au retour	25-40 mg/kg en 3-5 jours soit A : 5 cp/j x 5 j E : 10 mg/kg J0 et J1, 5 mg/kg J2
	Amodiaquine	Cp : 153 mg	En association avec la pyriméthamine + sulfadoxine dans le cadre de la	30 mg/kg en 3 jours, en association avec l'artésunate (il n'existe plus d'indication de monothérapie)
Primaquine	**Amino-8-quinoleine** **Primaquine base**	Cp : 7,5 mg Cp : 15 mg	A : 30 mg/j pendant le séjour puis même dose pendant 7j au retour (CI chez déficitaire en G6PD, femme enceinte et enfant < 6 mois)	A/E : 0,25 mg/kg une fois avec un ACT à visée anti-transmission (gamétocytocide) A/E : 0,25 mg/kg/j pendant 2 à 4 semaines à visée anti-reviviscence (*P. vivax*, *P. ovale*) après vérification de l'activité de la G6PD
Amino-alcool	**Sels de quinine**	Amp i.v. : 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, Cp : 100 mg		8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures pendant 7 jours, en perfusion IV lente ou *per os* Après dose de charge de 16 mg/kg en cas d'accès grave (voie i.v.) Si IV impossible : 20 mg/kg de quinine base diluée en intrarectal puis référer au centre de santé Relais *per os* dès que possible

Tableau 1. Principaux antipaludiques				
Famille	**DCI**	**Présentation**	**Traitement préventif**	**Traitement curatif**
Aryl-amino-alcools	**Méfloquine**	Cp quadrisécable : 250 mg	A : 1 cp/semaine en débutant 10 jours avant le séjour et en poursuivant 3 semaines au retour E : 5 mg/kg/semaine	A : 3 puis 2 puis 1 cp toutes les 8 heures pendant 1 jour E : 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 à 12h
Antifoliques et antifoliniques	**Pyriméthamine + sulfadoxine**	Cp : 25/500 mg Amp IM : 20/400 mg ou 25/500 mg	Dans le cadre du traitement Préventif Intermittent (TPI de la femme enceinte à partir du 2eme trimestre), du TPI du nourrisson ou de la CPS de l'enfant, associé à l'amodiaquine (voir chapitre "Paludisme")	A : 3 cp *per os* x 1 jour impérativement en association avec l'artésunate
Sesquiterpéne lactone peroxyde (artémisinine)	**Artésunate**	Amp IV ou IM : 60 mg Capsule rectale : 100 ou 400 mg		A et E de plus de 20kg : IV ou IM, 2,4 mg/kg à H0 puis 2,4 mg/kg à H12 et H24 puis 2,4 mg/kg par jour jusqu'à la voie orale possible (max 7 jours) E : 3 mg/kg à H0, H12, H24 puis une fois par jour jusqu'à la voie orale possible pour les enfants de moins de 20 kg Lorsque toute administration parentérale est impossible, une dose intra-rectale de 10mg/kg est indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, avant de référer en urgence.
	Artéméther	Amp IM : 80 mg		3,2 mg/kg/j pendant 1 j puis 1,6 mg/kg/j jusqu'au relai *per os* possible 4 j
	Artémotil (= artééther)	Amp IM : 50 ou 150 mg		4,8 mg/kg à H0 puis 1,6 mg/kg à H6, H24, H48 et H72

Tableau 1. Principaux antipaludiques				
Famille	**DCI**	**Présentation**	**Traitement préventif**	**Traitement curatif**
Associations fixes*	**Artéméther + luméfantrine**	Cp co formulation 20/120 mg 40/240 mg 80/480 mg		A et E > 34kg : artémether 80 mg x 2/j + luméfantrine 480 mg x 2/j pendant 3 jours E 5-14kg : artémether 20 mg x 2/j + luméfantrine 120 mg x 2/j pendant 3 jours E 15-24 kg : artémether 40 mg x 2/j + luméfantrine 240 mg x 2/j pendant 3 jours E 25-34 kg : artémether 60 mg x 2/j + luméfantrine 360 mg x 2/j pendant 3 jours
	Artésunate + amodiaquine	Cp co-formulation : E : 27/67,5 mg E : 50/135 mg A : 100/270 mg		A et E > 35 kg : 2 cp par jour pendant 3 jours E 4.5-8 kg : artésunate 27 mg/j + amodiaquine 67.5 mg/j pendant 3 jours E 9-17 kg : artésunate 50 mg/j + amodiaquine 135 mg/j pendant 3 jours E 18-35 kg : artésunate 100 mg/j + amodiaquine 270 mg/j pendant 3 jours
	Artésunate + méfloquine	Cp co-formulation : A : 100/220 mg E : 25/55 mg		A et E > 29 kg : 2 cp par jour pendant 3 jours E 5-8 kg : Artésunate 25 mg/j + méfloquine 55 mg/j pendant 3 jours E 9-17 kg : Artésunate 50 mg/j + méfloquine 110 mg/j pendant 3 jours E 18-29 kg : Artésunate 100 mg/j + méfloquine 220 mg/j pendant 3 jours
	Artésunate + sulfadoxine/ pyriméthamine	Cp d'artésunate : 50 mg Cp de sulfadoxine/ pyriméthamine : 500/25 mg		A et E > 49kg : artésunate 4 cp/j pendant 3 jours + sulfadoxine/pyriméthamine 3 cp une fois le premier jour E 5-9 kg : artésunate 25 mg/j pendant 3 jours + sulfadoxine/pyriméthamine 250/12.5 mg une fois le premier jour E 10-24 kg : artésunate 50 mg/j pendant 3 jours + sulfadoxine/pyriméthamine 500/25 mg une fois le premier jour E 25-49 kg : artésunate 100 mg/j pendant 3 jours + sulfadoxine/pyriméthamine 1000/50 mg une fois le premier jour ACT difficile d'utilisation et risque de mauvaise observance

Tableau 1. Principaux antipaludiques				
Famille	**DCI**	**Présentation**	**Traitement préventif**	**Traitement curatif**
Associations fixes*	**Dihydroartémisinine + piperaquine**	Cp co-formulation : A : 40/320 mg E : 20/160 mg		A : 3 cp par jour pendant 3 jours **à jeun** A > 75 kg : 4 cp /j pendant 3 jours à jeun 75 kg > A et E > 35 kg : 3 cp/j pendant 3 jours à jeun E 5-7 kg : dihydroartemisinine 20 mg/j + pipéraquine 160 mg/j pendant 3 jours E 8-10 kg : dihydroartemisinine 30 mg/j + pipéraquine 240 mg/j pendant 3 jours E 11-16 kg : dihydroartemisinine 40 mg/j + pipéraquine 320 mg/j pendant 3 jours E 17-24 kg : dihydroartemisinine 60 mg/j + pipéraquine 480 mg/j pendant 3 jours E 25-35 kg : dihydroartemisinine 80 mg/j + pipéraquine 640 mg/j pendant 3 jours **à prendre à jeun**
	Atovaquone + proguanil	Cp : 250/100 mg	1 cp par jour pendant le séjour puis 1 cp par jour pendant 7 jours au retour	A : 4 cp par jour pendant 3 jours au cours d'un repas
Autres antipaludiques : doxycycline (cp : 100 mg), clindamycine (gélule à 150 mg, 300 mg)				

A : adulte, E : enfant
* : les associations fixes à base d'artémisinine (ACT) constitue la première ligne de traitement du paludisme simple non compliqué (toutes espèces) de l'enfant et de l'adulte. Les ACT sont plus efficaces, sont aussi actives sur les formes sexuées de *Plasmodium falciparum* (gamétocytocide), et réduisent les risque d'émergence de résistances aux dérivés d'artémisinine.

Les préparations magistrales (tisane, décoctions, gélules...) à base de feuille d'*Artemisia annua* ou *afra* sont insuffisamment efficaces dans le traitement préventif ou curatif du paludisme. Aucune étude n'a fait la preuve scientifique de leur efficacité en l'état actuel des connaissances (efficacité non prouvée).

Tableau 2. Principaux autres antiparasitaires			
Médicament (DCI)	**Présentation**	**Posologie adulte**	**Indication**
Albendazole	Cp : 400 mg	A et E > 2 ans : 400 mg /j pendant 3 jours E < 2 ans : 200 mg/j pendant 3 jours 15 mg/kg/j pendant 8 à 28 jours A : 400 mg/j pendant 5 jours 15 mg/kg/j	Nématodes intestinaux Cysticercose, trichinose Giardiose Hydatidose
Antimoniate de méglumine	Amp IM : 1 500 mg	60 mg/kg/j	Leishmanioses
Benznidazole	Cp : 100 mg	5 à 7 mg/kg/j/60 j	Trypanosomose américaine
Diethylcarbamazine	Cp : 100 mg	6 mg/kg/j à dose progressive	Filarioses, larva migrans
Difluorométhyl-ornithine (DFMO)	Amp IV 20 ml : 100 mg/ml Amp IV 100 ml : 200 mg/ml	400-600 mg/kg/j	Trypanosomose Afrique Ouest : phase neurologique
Fexinidazole	Cp : 600 mg	15 ans ou plus : 1800 mg/j de J1 à J4, puis 1200 mg/j de J5 à J10	Trypanosomose africaine
Ivermectine	Cp : 6 mg	200 µg/kg/1 fois à répéter 15 jours plus tard, traitement minute possible	Filarioses, anguillulose, *larva migrans* cutanée ankylostomienne, gale
Mebendazole/ Flubendazole	Cp : 100 mg	100-200 mg/j pendant 3 jours	Oxyurose, ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomose
Melarsoprol	Amp IV : 180 mg	3,6 mg/kg	Trypanosomoses africaines : phase neurologique
Métronidazole	Cp : 250 mg et 500 mg flacon IV : 500 mg j	30 mg/kg/j	Amoebose, giardiose, trichomonose
Niclosamide	Cp : 500 mg	0,5-2 g/j prise unique	Tæniasis
Nifurtimox	Cp : 30, 120, 250 mg	8 à 10 mg/kg/j/90 j	Trypanosomose américaine
Oxamniquine	Gel : 250 mg	20 mg/kg/1 fois	Bilharziose à *S. mansoni*
Pamoate de pyrantel	Cp : 125 mg	10 mg/kg prise unique ou 20 mg/kg/j pendant 3 jours (ankylostomose)	Oxyurose, ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomose
Paromomycine	Cp : 250 mg	25-35 mg/kg/j en 3 prises pendant 7 jours	Amoebicide de contact
Pentamidine	Flacon IV : 300 mg	4 mg/kg/j	Trypanosomose Afrique Ouest, leishmaniose, pneumocystose
Praziquantel	Cp : 600 mg	40-60 mg/kg (prise unique à répéter) 50 mg/kg/j pendant 15 jours 10 mg/kg prise unique	Bilharzioses (schistosomoses) Cysticercose Tæniasis, distomatoses
Suramine sodique	Amp IV : 1 g	20 mg/kg	Trypanosomose Afrique Est
Thiabendazole	Cp : 500 mg	25-50 mg/kg/j	Oxyurose, ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomose
Tinidazole	Cp : 500 mg	30 mg/kg/j	Amoebose, giardiose, trichomonose
Triclabendazole	Cp : 250 mg	10 mg/kg/1 fois	Grandes douves

Antifongiques

Les antifongiques topiques sont à effet et à usage local, ils ne sont pas absorbés par voie orale. Ils sont rassemblés dans le tableau 1. D'autres produits sont absorbés par voie orale ou administrables par voie intraveineuse ; ils diffusent dans les viscères, ils sont dits systémiques (tableau 2).

Selon la voie d'administration, un antifongique peut être topique ou systémique.

Tableau 1. Antifongiques topiques

Nom générique	Présentation
Polyènes	
Amphotéricine B	Lotion, gélule, suspension orale
Nystatine	Suspension orale, comprimés gynécologiques ou oraux
Dérivés azolés	
Bifonazole	Crème, solution, poudre
Butoconazole	Ovule
Econazole	Crème + lait dermiques, poudre et solution, lotion, ovule
Fenticonazole	Comprimé vaginal, crème
Isoconazole	Crème, émulsion, ovule, poudre
Kétoconazole	Crème, gel moussant
Miconazole	Gel dermique, comprimé, lotion, poudre, gel buccal, capsule vaginale, gel vaginal
Sulconazole	Crème, solution, poudre
Tioconazole	Crème, ovule
Omoconazole	Crème, poudre, solution, ovule
Oxiconazole	Crème, poudre, solution
Divers	
Ciclopiroxolamine	Crème, solution, vernis 8 %
Acide undécylénique	Crème, poudre, solution
Dérivés iodés	Solution, ovule, comprimé gynécologique, pommade
Sulfure de sélénium	Suspension
Griséofulvine*	Comprimé
Amorolfine	Vernis 5 %
Terbinafine*	Crème, comprimé
Tolnaftate	Lotion, crème

* Des produits comme la griséofulvine ou la terbinafine sont absorbés par voie orale mais, pour des raisons pharmacocinétiques, se concentrent exclusivement dans les couches cutanées superficielles, les rapprochant ainsi des topiques en ce qui concerne les indications thérapeutiques

Tableau 2. Antifongiques systémiques : famille, dénomination, posologie				
Famille	**DCI**	**Présentation**	**Posologie**	**Indications**
Polyènes	**Amphotéricine B**	Poudre IV : 50 mg	0,5 à 1-1,5 mg/kg/jour IV	Candidémie, Cryptococcose, Mucormycose, Aspergilose, Histoplasmose, Blastomycose, Coccidioïdomycose, Paracoccidioïdomycose
	Amphotericine B liposomale	Flacon IV : 50 mg	3 à 10 mg/kg en une injection quotidienne	
Analogue nucléosidique	**Flucytosine**	Cp : 500 mg Flacon IV : 2,5 g	100 à 150 mg/kg/jour IV, *per os*	En association +++ Candidose systémique, Cryptococcose Chromoblastomycose
Azolés	**Fluconazole**	Gel : 50, 100, 200 mg Poudre buvable : 50 mg/ml Flacon IV : 100, 200 mg	200 à 800 mg/jour IV, *per os*	Candidose systémique (sauf *C. krusei*), Cryptococcose
	Kétoconazole	Cp : 200 mg	200 à 400 mg/jour *per os* pendant les repas	Mycétomes, Chromoblastomycose, Sporothricose, Blastomycose, Paracoccidioïdomycose
	Itraconazole	Gel : 100 mg Sol buvable : 10 mg/ml Flacon IV : 10 mg/ml	200 à 1 200 mg/jour *per os* après le repas en 1 prise	Aspergillome, Histoplasmose, Mycétomes, Coccidioïdomycose, Paracoccidioïdomycose, Sporothricose, Coccidioïdomycose, conidiobolomycose
	Voriconazole	Cp : 50, 200 mg Susp. buv. : 40 mg/ml Flacon IV : 200 mg	6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h	Aspergillose invasive, Candidose systémique, Fusariose, Scédosporiose
	Posaconazole	Susp. buv. : 40 mg/ml Comprimé pelliculé : 300 mg Injectable :	Curatif : suspension buvable : 800 mg/j en deux prises <u>pendant les repas</u> comprimé : 300 mg/12h J1, puis 300 mg/j Préventif : suspension buvable : 600 mg/j en 3 prises <u>pendant les repas</u> comprimé : 300 mg/12h J1, puis 300 mg/j	Aspergillose invasive, Coccidioidomycose, Chromomycose, Mycetome, Mucormycose, Fusariose, Scedosporiose Prophylaxie des infections fongiques au cours des leucemies aigues myeloblastiques, myelodysplasie et allogreffe de moelle osseuse
	Isavuconazole	Cp : 100 mg Flacon IV : **200 mg**	200 mg/8h pendant 48h puis 200 mg/jour	Aspergillose invasive Mucormycose

Tableau 2. Antifongiques systémiques : famille, dénomination, posologie				
Echinocandine	**Caspofungine**	Flacon IV : 50, 70 mg	70 mg/j à J1 puis 50 mg/J si poids < 70 kg 70 mg/j si poids ≥ 70 kg	Aspergillose invasive réfractaire, Candidose systémique, traitement empirique chez le neutropénique
	Micafungine	Flacon IV : 50 et 100 mg	Curatif : 100 mg/jour (150 mg si traitement candidose oesophagienne) poids < 40 kg : 2 mg/kg Préventif : 50 mg/j poids < 40 kg : 1 mg/kg	Candidose systémique et muqueuse, prévention candidose invasive chez neutropénique >10 jours et allogreffé de moelle osseuse
	Anidulafungine	Flacon IV : 100 mg	200 mg J1 puis 100 mg/j	Candidose invasive
Allylamine	**Terbinafine**	Cp : 250 mg	A : 1 cp/jour	Dermatophytes, Chromoblastomycose
Divers	**Griséofulvine**	Cp : 250, 500 mg	15 à 20 mg/kg/jour 45 jours pendant les repas	Teignes

Antiseptiques et désinfectants

La désinfection prévient la multiplication des microorganismes sur les tissus vivants et sur les surfaces inertes.

L'antisepsie désinfecte une plaie locale.

L'asepsie vise la stérilisation ou l'élimination de tout microorganisme (de l'environnement et du patient…) vivants pour tout geste invasif.

1. Antiseptiques

Ce sont des substances chimiques permettant la désinfection locale des tissus vivants. Ils agissent par dénaturation des protéines, blocage du métabolisme ou altération des membranes des microorganismes. Les microorganismes les plus sensibles aux antiseptiques sont les bactéries Gram + puis les bactéries Gram – et certains virus et champignons. Les mycobactéries et les spores restant les plus résistants aux antiseptiques.

Prérequis de l'antisepsie locale :

- le lavage, plus que jamais le socle de l'hygiène en toute circonstance et en tout lieu. Le lavage au savon, de préférence liquide, lui-même antiseptique ou non. L'usage de savon antiseptique doit être de la même gamme que l'antiseptique utilisé auparavant,
- le brossage et l'ablation des tissus nécrosés puis un rinçage soigneux. La toxicité des antiseptiques est augmentée par les pansements occlusifs et les désinfections de larges surfaces cutanées (nouveau-nés, grands brûlés).

Une procédure d'usage des flacons doit être gérée par la pharmacie afin de respecter le délai d'usage de l'antiseptique après l'ouverture tracée par l'utilisateur. Les indications des antiseptiques sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Indications des antiseptiques

Situations cliniques	Produits
Désinfection de la peau saine	Alcool, iode, hypochlorites, ammoniums quaternaires, cétrimide, chlorhexidine
Désinfection des lésions cutanées	Alcool, hypochlorites, iode, cétrimide
Collyres	Nitrate d'argent, cethexonium, chlorure de benzalkonium
Collutoires	Chlorhexidine, cethexonium
Gouttes nasales	Chlorure de benzalkonium, cethexonium
Ovules gynécologiques	Chlorure de benzalkonium
Lavages et irrigation des lésions cutanées	Hypochlorites, iode, permanganate, savons antiseptiques (Trichlocarban, acide lactique), PVPI (polyvinyl pyrolidone iodée, chlorhexidine)

Les antiseptiques les plus utilisés restent de loin les halogénés (chlorés et iodés) ; biguanides (chlorhexidine) et alcools. Les dérivés mercuriels ne sont plus utilisés, car toxiques. Les colorants (solution de Milian, éosine) ne sont pas des antiseptiques mais des asséchants utiles en cas de suintement.

1.1. Hypochlorites diluées

- L'eau de Javel, dérivé halogéné oxydant, est plus utilisée comme désinfectant que comme antiseptique du fait de sa causticité. Peu onéreux et disponible partout, c'est le produit le plus utilisé pour l'antisepsie de la peau saine et lésée, notamment dans la prise en charge immédiate de l'accident post-exposition au sang, à des dilutions adaptées et préparées quotidiennement.

- La solution de Dakin est moins irritante que l'eau de Javel. Il s'agit d'eau de Javel neutralisée par du bicarbonate, titrant 1,5° chlorométrique, soit 5 g de chlore actif/litre (1 degré chlorométrique = 3,22 g de chlore actif). Elle peut être préparée dans toute structure sanitaire en suivant rigoureusement les étapes de production officinale. Pour garantir son efficacité, il faut s'assurer de sa bonne conservation et la renouveler régulièrement selon les besoins pour limiter le risque de colonisation bactérienne et d'épidémie nosocomiale.
- Le chlore est actif à faible concentration (0,5 ppm) et en moins d'une minute sur les bactéries, mais des concentrations élevées (1 à 50 ppm) et un temps d'exposition plus long sont nécessaires pour tuer les virus, les mycobactéries, les spores et les champignons. La lumière, les fortes températures, les milieux acides, les matières organiques diminuent l'action du chlore. Il doit être conservé à l'obscurité.

1.2. Iode

Cet halogéné oxydant est bactéricide dès la concentration de 0,1 %, fongicide à 1 % et à action rapide. C'est l'antifongique le plus efficace. L'iode pénètre profondément dans l'épiderme et risque d'être caustique à forte concentration. Il est utilisé sous forme de solution alcoolique, de teinture d'iode (1 ou 2 %) et de polyvinyl pyrolidone iodée (PVPI). Il doit être ôté de la peau avant tout pansement occlusif.

L'allergie à l'iode à usage systémique n'est pas une contre-indication à l'utilisation locale des dérivés iodés ; en revanche, l'allergie à la povidone contenue dans la PVPI, bien que rare, existe.

Des contaminations de solutions de PVPI par *Pseudomonas aeruginosa* ont été rapportées. Bien que les délais de conservation soient longs les conditionnements en gros volumes sont déconseillés.

1.3. Chlorhexidine

Ce biguanide est surtout actif sur les bactéries et se confirme plus bactéricide sur les Gram+ que sur les Gram– et peu ou non actif sur les anaérobies. On l'emploie comme antiseptique de la peau et des muqueuses dans de nombreuses préparations commerciales. Risque d'intolérance locale rare (eczéma) ou systémique si appliquée sur de grandes surfaces et sous pansement ou couches occlusifs (brûlures, peaux de prématurés...). Contre-indication d'application sur les muqueuses et dans l'oreille.

1.4. Alcool éthylique à 70°

Il est bactéricide pour un large spectre de bactéries Gram + et Gram –, virucide et fongicide avec une durée minimum de contact de 1 a 3 minutes. Les virus des hépatites et les spores de bactéries résistent à l'alcool.

- L'action diminue si le produit est au contact de matières organiques.
- L'alcool a une faible efficacité en profondeur et son action est éphémère du fait de sa volatilité.
- Son association avec l'iode ou la chlorhexidine renforce son action.
- Du fait d'une meilleure action en présence d'eau, la solution à 70° est plus active que celle à 90°.

La solution hydro-alcoolique (SHA) restera le produit le plus célèbre et le plus adopté. L'appel à son usage depuis 2020 (COVID-19 oblige !) par toutes les instances, dont l'OMS, a créé une pénurie avec des dérives de fabrication et de prix de vente. Les mesures de contrôle ont rappelé les responsabilités du respect, de préparation, d'étiquetage, de conservation et d'usage et de facturation. L'OMS dans le "Guide de Production locale : Formulations des Produits hydro-alcooliques", précise les modalités de fabrication du SHA (tableau 2 et figure 1). Les quantités s'entendent pour 10 litres de solution.

Tableau 2. Fabrication de SHA

Solution 1	Solution 2
• Ethanol 96 % : 8333 mL • Peroxyde d'hydrogène 3 % : 417 mL • Glycérol 98 % : 145 mL Compléter le volume avec de l'eau distillée ou bouillie afin d'obtenir 10 litres de solution	• Isopropanol 99,8 % : 7515 mL • Peroxyde d'hydrogène 3 % : 417 mL • Glycérol 98 % : 145 mL Compléter le volume avec de l'eau distillée ou bouillie afin d'obtenir 10 litres de solution

Les contrôles de qualité de fabrication, d'étiquetage et de stockage sont disponibles avec un appel aux responsabilités de chacun du processus de préparation à la mise à disposition pour usage.

Figure 1 : Etapes de production du SHA (OMS 2020)

1. Verser la quantité d'alcool nécessaire à la préparation du produit dans la bouteille, le réservoir ou le récipient servant au mélange, en utilisant un bécher ou berlin gradué.

4. Ajouter l'eau distillée ou l'eau bouillie refroidie jusqu'au repère gradué indiquant 10 litres.

5. Afin d'éviter toute évaporation, fermer rapidement le récipient à l'aide du bouchon à vis ou du couvercle prévus à cet effet.

2. Ajouter le peroxyde d'hydrogène (H2O2) en utilisant un cylindre gradué.

6. Mélanger la préparation en agitant délicatement le récipient ou à l'aide d'une spatule.

3. Ajouter le glycérol en utilisant un cylindre gradué. Le glycérol étant une substance visqueuse adhérant aux parois, rincer le cylindre avec un peu d'eau distillée ou d'eau bouillie refroidie, et verser le contenu dans la bouteille, le réservoir ou le récipient servant au mélange.

7. Répartir immédiatement la préparation dans les flacons de distribution (100 ml ou 500 ml). Placer les flacons remplis en quarantaine pendant 72 heures, délai permettant la destruction des spores bactériennes potentiellement présentes dans l'alcool ou dans les flacons (neufs ou réutilisés).

Produits finis	
Solution 1	**Solution 2**
Concentrations finales : • Ethanol 80 % (v/v) • Glycérol 1,45 % (v/v) • Peroxyde d'hydrogène 0,125 % (v/v)	**Concentrations finales :** • Isopropanol 75 % (v/v) • Glycérol 1,45 % (v/v) • Peroxyde d'hydrogène 0,125 % (v/v)

1.5. Permanganate de potassium

Le $KMNO_4$ est un agent oxydant. Du fait de sa causticité à forte concentration, il doit être utilisé parfaitement dilué au 1/10 000e dans l'eau. Il colore les ongles, ainsi que les récipients contenants en marron lors d'immersion prolongée.

1.6. Nitrate d'argent

$AgNO_3$ est un métal lourd utilisé en collyre à 1 % pour la prévention de l'ophtalmie purulente gonococcique des nouveau-nés. Il est plus actif sur les bactéries Gram – que sur les bactéries Gram +. Des résistances plasmidiques aux dérivés argentés ont été décrites pour *S. aureus*.

1.7. Ammoniums quaternaires

Ce sont des surfactants cationiques, tensio-actifs, utilisés plus pour leurs propriétés détergentes et moussantes que pour leur activité bactériostatique qui est faible, en particulier sur les bactéries Gram –. Ils sont plus actifs sur les bactéries Gram + que sur les Gram – et inactifs sur les mycobactéries, les spores et les virus nus. En milieu

de soins, certaines souches de *Pseudomonas* et de *Serratia* peuvent se développer dans les solutions aqueuses diluées d'ammoniums quaternaires avec risque de diffusion épidémique.

Leur utilisation sous des pansements fermés, sur de grandes surfaces ou sur les brûlures étendues, expose à des intoxications graves par effet curarisant. En usage répété, ils sont responsables de réactions d'hypersensibilité.

Ils sont inactivés par les savons ordinaires, les matières organiques et les eaux riches en cations (Ca++, Mg++).

Le chlorure de benzalkonium est aussi utilisé dans les teintures, les savons et imprègne certains préservatifs. Il est par ailleurs référencé actif sur le SARS-CoV2 et utilsable dans les hôpitaux et de les lieux de transformation alimentaire.

1.8. Phénols

L'hexachlorophène est de moins en moins utilisé du fait du risque de démyélinisation en cas d'intoxication, en particulier chez le nourrisson.

1.9. Acides organiques

Ils sont bactériostatiques, caustiques pour la peau et les muqueuses mais couvrent un large spectre de micro-organismes. L'acide lactique est utilisé dans les savons antiseptiques.

1.10. Trichlocarban

Il est utilisé pur ou dilué comme savon antiseptique. Il est faiblement antiseptique, peu actif sur les Gram –.

La chaleur entraîne la formation de carbanilides responsables de méthémoglobinémies (ne pas diluer dans l'eau chaude, ne pas en imprégner des vêtements lavés à l'eau chaude ou autoclavés).

1.11. Eau oxygénée à 10 volumes

Cet agent oxydant n'est pas un antiseptique : simplement bactériostatique et peu actif sur les spores et les champignons ; il dessèche la peau ; les matières organiques inactivent H_2O_2 ; il n'a d'intérêt que dans la détersion des plaies souillées.

2. Désinfectants et stérilisation

2.1. Procédés physiques

Les désinfectants sont des substances ou procédés permettant la désinfection temporaire des matériaux non organiques (air, sol, eau, matériel).

La stérilisation permet une absence totale de micro-organismes concourant à l'asepsie d'un geste invasif.

La désinfection permet seulement une diminution de la quantité de micro-organismes.

Désinfection par la chaleur :

- les micro-organismes sont plus résistants à la chaleur en milieu déshydraté qu'en milieu hydrique ;
- les spores ne sont tuées que par une température > à 100 °C durant plusieurs minutes ;
- le temps et l'intensité de la stérilisation doivent être proportionnels à la densité microbienne. Dans tous les cas, ce sont des procédés dont le résultat est éphémère; seul le conditionnement adapté et non dégradé du dispositif stérilisé permet la conservation de l'état de stérilité pendant un certain temps.

Autoclave : la vapeur d'eau sous pression est le procédé de référence en stérilisation, par sa fiabilité et les enregistrements qu'il permet (pression, température, durée du plateau), il doit remplacer la chaleur sèche. Il convient à tous les instruments thermorésistants, les textiles, certains caoutchoucs et silicones, en fonction de la durée des cycles et de la température (par ex 120°C durant 20 minutes pour les tissus).

Chaleur sèche : (fours, Poupinel) 180 °C durant une heure ou 160 °C durant 2 heures. Elle est utilisée pour le matériel médico-chirurgical en métal, en verre et pour les compresses. Un indicateur placé avec le matériel signale si la température requise a été atteinte. Les paramètres et la durée du plateau sont souvent mal maîtrisés, ce procédé doit progressivement être abandonné chaque fois que possible.

2.2. Désinfection chimique

Les **vapeurs de formol (désinfection)**, l'**oxyde d'éthylène (stérilisation)** le **péroxyde d'oxygène** sont utilisés pour désinfecter les matériaux ne résistant pas à la chaleur. Ces procédés tendent à être abandonnés dans les établissements de santé, pour des raisons de sécurité, de toxicité et de durée de résorption.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Préparation des solutions :
https://youtu.be/Cw_rx2tMGuw?t=8

Site :
https://pharmed.datapharma.ch/

Guide fabrication :
https://www.preparationmagistrale.fr/upload/news/3529InformationSolu.pdf

Règles de prescription des antibiotiques

1. Spécificités "tropicales" du juste usage des antibiotiques

Dans certains pays tropicaux, le manque d'accès aux antibiotiques de première nécessité peut coexister avec le mésusage des antibiotiques. Les risques inhérents à une antibiothérapie inutile ou inappropriée sont multiples : retard au diagnostic, retard à l'efficacité du traitement, survenue d'effets indésirables, enfin accroître les résistances bactériennes et les coûts de traitement.

La prescription d'une antibiothérapie doit donc être limitée aux infections dont l'origine bactérienne est probable ou documentée à partir d'un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et éventuellement microbiologique.

Certains pays à ressources limités font cependant exception à cette règle, ne serait-ce que parce que des antibiothérapies systématiques, ou de masse y sont pratiquées (lutte contre le trachome, contre le paludisme, VIH).

L'épidémiologie des pathogènes associés à un diagnostic est mal connue dans de nombreuses régions ; il en est de même pour l'épidémiologie des résistances bactériennes aux antibiotiques. Tout ceci fait obstacle à la formulation d'algorithmes argumentés pour préciser les meilleurs traitements de première intention.

C'est ainsi que certaines recommandations de l'OMS peuvent être prises en défaut, comme par exemple l'association amoxicilline + gentamicine dans le sepsis néonatal, devenue notoirement inefficace dans certaines régions du monde.

En outre, dans les contextes où la pratique de la médecine est de surcroit largement déléguée à des professionnels de santé qui ne sont pas médecins, les recommandations d'abstention d'antibiothérapie dans certaines infections des voies aériennes sont délicates à formuler. C'est ainsi que l'OMS (https://aware.essentialmeds.org/list), ne diffuse en 2021 des recommandations d'abstention d'antibiothérapie en première intention que pour le diagnostic de rhinopharyngite.

En pratique ambulatoire ou hospitalière, lorsqu'une infection bactérienne est très plausible, les difficultés d'accès à une documentation microbienne font obstacle au juste usage des antibiotiques à l'échelle individuelle.

Enfin, et ce n'est pas un détail, la surveillance de la consommation des anti-infectieux est balbutiante dans de nombreuses régions du monde.

2. Faut-il faire un prélèvement bactériologique préalable ?

2.1. Les examens bactériologiques sont essentiels pour identifier l'(les) agent(s) responsable(s) et préciser sa (leur) sensibilité aux antibiotiques quand le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu. Lorsqu'il s'agit d'une pathologie aiguë potentiellement évolutive et/ou survenant sur un terrain fragile, dans l'attente des résultats bactériologiques, un premier traitement antibiotique est prescrit sur des arguments cliniques et épidémiologiques qui permettent de présumer des agents infectieux en cause ainsi que de leur sensibilité attendue à une antibiothérapie dite probabiliste.

Les hémocultures sont indiquées dans toutes les infections graves. Un ECBU est indiqué dans toutes les suspicions d'infection urinaire, à l'exception de la cystite aiguë simple. Les coprocultures sont indiquées dans les diarrhées invasives et la recherche de toxine de *Clostridioïdes difficile* dans les diarrhées post-antibiothérapie. Les sites anatomiques de prélèvements par ponction sont guidés par les données cliniques et/ou d'imagerie.

Les écouvillonnages de plaie n'ont pas d'intérêt. Un résultat d'ECBU ne permet pas de distinguer une infection urinaire d'une colonisation. Au moindre doute sur une contamination d'hémocultures, principalement pour les staphylocoques à coagulase négative, le résultat doit être interprété en collaboration avec le microbiologiste.

3. Quel(s) antibiotique(s) choisir ?

Le choix doit tenir compte principalement de trois paramètres :
- le terrain, prenant en compte des notions comme allergie, âge, grossesse, fonctions rénale et hépatique ;
- le site de l'infection, ce qui exige un diagnostic clinique ;
- la bactérie responsable, ce qui exige des connaissances épidémiologiques.

En outre, les coûts écologique (spectres étroits de préférence) et économique (à valeur médicale comparable, prescrire le l'antibiotique le moins cher) sont des critères de second plan.

4. Monothérapie ou association ?

Une monothérapie suffit dans la majorité des situations.

L'association d'antibiotiques accroît les coûts écologique et économique ; elle majore les effets indésirables par cumul de toxicité. Le recours aux associations doit donc être limité à des certaines situations bien définies :
- prévention d'une émergence de résistance : tuberculose ; *S. aureus* (rifampicine, acide fusidique, fluoroquinolone, fosfomycine)) ;
- synergie : endocardite à entérocoque, choc septique ;
- complémentarité de spectre : infections polymicrobiennes, pneumopathies graves.

5. Comment prescrire ?

5.1. Posologie et rythme d'administration

Les doses unitaires sont modulées par :
- la gravité de l'infection,
- le site anatomique de l'infection,
- l'agent pathogène
- le poids du patient
- l'état pathologique sous-jacent (fonction rénale notamment)

Le rythme d'administration est modulé par le type pharmacodynamique de l'antibiotique et sa demi-vie d'élimination. Les antibiotiques temps-dépendants (β-lactamines notamment), doivent être administrés à intervalles rapprochés si leur demi-vie est courte, et peuvent être administrés en perfusion continue.

5.2. Voie d'administration

L'administration parentérale est source d'infections associées aux soins et sa prescription doit être limitée à des situations bien définies : infections graves, utilisation d'antibiotiques à faible biodisponibilité et troubles digestifs entravant l'administration orale des antibiotiques. Cette dernière est la voie d'administration préférentielle des antibiotiques.

6. Le recours à la chirurgie est-il nécessaire ?

L'antibiothérapie est insuffisante quand le foyer infecté requiert un geste chirurgical :
- drainage en amont d'un obstacle sur les voies urinaires ou biliaires ;
- évacuation d'une suppuration collectée, ablation d'un corps étranger ;
- excision de tissus nécrosés, incisions de décharge ;
- revascularisation d'une zone ischémique.

7. Comment surveiller et évaluer le traitement ?

7.1. Surveillance de l'efficacité/tolérance du traitement

Efficacité : elle est jugée sur l'amélioration clinique dans les 48-72 heures dans la plupart des infections, parfois sur des critères biologiques (leucocytose, CRP ou procalcitonine), bactériologiques (stérilisation des prélèvements) et d'imagerie.

Tolérance : clinique et biologique (à moduler selon l'antibiothérapie en cours : hémogramme, ionogramme, fonction rénale, ALAT).

Gestion d'un traitement rapidement efficace : la réévaluation d'efficacité (48-72h) d'une antibiothérapie, au mieux quand on dispose de résultats microbiologiques avec antibiogramme (ce qui est loin d'être disponible dans toutes situations) offre la possibilité de modifier le traitement pour un autre antibiotique tout aussi efficace mais à spectre plus étroit et/ou moins onéreuse. De même, une bi-antibiothérapie initiale doit être remplacée si possible par une monothérapie.

Dans l'éventualité d'une antibiothérapie initiale par voie parentérale, un relais *per os* doit être privilégié lorsque cela est possible.

7.2. Que faire quand la fièvre persiste sous antibiothérapie ?

Une autre cause intercurrente doit être écartée :

- une hypersensibilité au traitement antibiotique, surtout quand la fièvre est associée à une éruption : bêtalactamines, sulfamide, INH, rifampicine…
- une éventuelle autre infection :
  - soit présente d'emblée et initialement méconnue, surtout sur terrain immunodéprimé
  - soit apparue secondairement (infection nosocomiale) : infection de cathéter veineux, abcès post- injection intramusculaire, colite à *C. difficile*, infection sur sonde urinaire
- une pathologie non infectieuse associée à de la fièvre : arthrite microcristalline, thrombose veineuse profonde, néoplasie notamment.

L'échec peut être :

Stratégique : s'assurer que le diagnostic qui a dicté la prescription initiale reste valide.

Un foyer infecté qui requiert un geste chirurgical, une ponction ou un drainage peut persister et/ou se développer malgré le traitement

Microbiologique : la cible microbiologique peut être inadaptée :

- par erreur dans le pari microbiologique ;

- par sélection d'une bactérie résistante à l'antibiothérapie initiale au sein du foyer infectieux.

Pharmacologique : s'assurer que les modalités de la prescription initiale sont adaptées au diagnostic, qu'il n'y pas d'inobservance ou de défaut d'absorption (par voie orale), et qu'il n'y a pas d'interaction pharmacologique qui inactive le traitement.

7.3. Durée du traitement et critères de guérison

La durée de traitement est très variable selon les pathologies infectieuses.

Limiter la durée du traitement au strict nécessaire a plusieurs avantages : diminuer le risque iatrogène et les coûts économiques et écologiques du traitement, limiter le risque de résistance bactérienne aux antibiotiques, et améliorer l'observance. Il apparaît donc légitime d'envisager un raccourcissement de l'antibiothérapie chaque fois que possible.

Dans la grande majorité des infections communautaires courantes (pneumonies, infections urinaires, infections de la peau est des tissus mous, diarrhée bactérienne), il n'a pas de raison de poursuivre une antibiothérapie plus de 7 jours. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique produisent un document qui propose des durées de traitement (https://www.infectiologie.com/fr/actualites/durees-de-traitement-atb_-n.html)

Le seul critère de guérison est l'absence de rechute après traitement.

Traitements courts ou « minute »

Utilisés en l'absence de contre-indication particulière liée au terrain (immunodépression, grossesse, âge) ou à la maladie (formes graves, risque de résistance du germe), les traitements "minute" présentent plusieurs avantages :

- bonne observance ;
- prise sous contrôle médical possible en externe (traitement directement observé ou DOT) ;
- moindre sélection de flore digestive résistante ;
- effets secondaires attendus mais transitoires ;
- moindre coût ;
- test thérapeutique rapide ;
- arrêt de la chaîne de transmission, et plus particulièrement des infections transmises par voie sexuelle (IST). Les IST sont sont dans plus de 50 % des cas asymptomatiques. Le traitement minute post exposition est validé pour le contrôle des IST.

1. Chez l'adulte (tableau)

Tableau. Principaux traitements courts ou minute chez l'adulte

Maladie	DCI	Présentation	Posologie
Cystite aiguë simple (non compliquée)	Fosfomycine trométanol Ofloxacine Ciprofloxacine	Sachet 3 g Cp 200 mg Cp 500 mg	3 g en 1 prise *per os* 400 mg en 1 prise *per os* 500 mg 2 fois
Méningite à méningocoque en situation d'épidémie, en l'absence de laboratoire	Chloramphénicol en solution huileuse Ceftriaxone	Amp 500 mg Amp 500/1 000 2 000 mg	100 mg/kg en 1 injection IM (maximum 3 g) 100 mg/kg en 1 injection IM (maximum 4 g si âge > 2 ans)
Urétrite/cervicite à *Chlamydiae*	Azithromycine	Cp 250 mg	1 g en 1 prise *per os*
Typhus	Doxycycline	Cp 100 mg	200 mg en 1 prise *per os*
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Doxycycline	Cp 100 mg	1 ou 2 prises de 200 mg en 1 jour
Urétrite/cervicite à gonocoques documentée ou non	Ceftriaxone Céfixime Ciprofloxacine	Amp 250 mg Cp 200 mg Cp 500 mg	500 mg en 1 injection IM 400 mg en 1 prise *per os* 1 cp en 1 prise *per os*
Syphilis précoce	Benzathine benzylpénicilline	Amp 600000, 1,2 et 2,4 MUI	2, 4 MUI en 1 inj. IM
Paludisme Documentation souhaitable	Chloroquine (réservé pour *P. falciparum* sensible à la chloroquine, *P. vivax, P. ovale, P. malariae*) Méfloquine Artémether + lumefantrine (ou autre traitement par thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT) sur 3 j) Atovaquone + proguanil	Cp 100 mg Cp 250 mg Cp 20/120 mg Cp 250/100 mg	25 mg/kg sur 3 j *per os* 25 mg/kg sur 1 j *per os* 6 prises réparties en 3 jours de 1 à 4 cps / jour (selon le poids) 4 cp/j en 1 prise x 3 j *per os*

Tableau. Principaux traitements courts ou minute chez l'adulte			
Maladie	**DCI**	**Présentation**	**Posologie**
Amœbose/giardiose/ trichomonose	Tinidazole	Cp 500 mg	2 g/j x 3 j *per os*
Anguillulose	Albendazole Ivermectine	Cp 200/400 mg Cp 3 mg	400 mg/j x 3 j *per os* 200 µg/kg en 1 prise *per os* chez le sujet immunocompétent
Nématodoses hors anguillulose	Mebendazole/flubendazole Albendazole	Cp 100 mg Cp 200/400 mg	200 mg/j x 3 j *per os* 400 mg 1 prise *per os*
Bilharzioses	Praziquantel	Cp 600 mg	Une cure de 40 mg/kg : formes urinaire et intestinale Une cure de 80 mg/kg : forme artérioveineuse
Fasciolose	Triclabendazole	Cp 250 mg	20 mg/kg en 1 prise *per os*
Distomatoses pulmonaires	Praziquantel	Cp 600 mg	25 mg/kg 3 fois/j x 2 j *per os*
Distomatoses intestinales	Praziquantel	Cp 600 mg	15 à 40 mg/kg en 1 prise *per os*
Clonorchiose/ opistorchiose	Praziquantel	Cp 600 mg	25 mg/kg 3 fois/j x 2 j *per os*
Tæniasis (*T. saginata*, *T. solium*)	Praziquantel Niclosamide Albendazole	Cp 600 mg Cp 500 mg Cp 200/400 mg	10 mg/kg en 1 prise *per os* 2 g répartis sur 1 jour *per os* 400 mg en 1 prise *per os*
Hyménolépiose	Praziquantel	Cp 600 mg	15 mg/kg en 1 prise *per os*
Filarioses lymphatiques	Ivermectine (IVM) Diethylcarbamazine (DEC) Albendazole (ALB)	Cp 3 mg Cp 100 mg Cp 200/400 mg	200 µg/kg en une cure DEC 6 mg/kg + ALB 400 mg en 1 prise *per os*
Onchocercose	Ivermectine	Cp 3 mg	200 µg/kg en 1 prise *per os*
Loase	Ivermectine ou albendazole avant la DEC	Cp 3 mg	200 µg/kg en 1 prise *per os*
Gale	Ivermectine	Cp 3 mg	200 µg/kg en 1 prise *per os* et 2e cure identique 15 jours plus tard.

2. Chez l'enfant

- Bilharzioses, distomatoses, taeniasis, filarioses, gale : même protocole que pour l'adulte en utilisant le mébendazole, l'ivermectine ou le praziquantel (tableau).
- Paludisme à *P. falciparum* sans signe de gravité : adaptation de la posologie des traitements courts par un combo ou une association comprenant un dérivé de l'artémisinine selon l'âge ou le poids.
- Méningite bactérienne en période épidémique et sans documentation possible : traitement présomptif dans les dispensaires périphériques :
  - chloramphénicol en solution huileuse (amp. 500 mg) : 100 mg/kg en 1 injection IM ;
  - ou ceftriaxone : 100 mg/kg (amp. 250/500/1 000/2 000 mg) en 1 injection IM pour les enfants âgés de plus de 2 ans ;
  - répétition de la même dose de chloramphénicol ou de ceftriaxone après 24 à 48 h en cas d'absence d'amélioration.

Résistances aux antibactériens

L'antibiorésistance est un problème mondial dont l'évaluation est fonction des moyens épidémiologiques mis en oeuvre. L'antibiorésistance traduit, d'une part, la capacité de certaines espèces bactériennes à acquérir un ou plusieurs mécanismes de résistance et, d'autre part, la capacité du clone résistant à se répandre dans l'environnement et/ou à coloniser voire infecter la population. L'augmentation de l'antibiorésistance est la conséquence du mésusage des antibiotiques et d'une hygiène insuffisante qui favorisent la transmission bactérienne directe ou indirecte.

1. Facteurs de résistance

Les antibiotiques agissent sur les bactéries en inhibant un mécanisme vital. La mise en contact d'une population de bactérie avec un antibiotique peut provoquer la sélection d'un mutant spontané pré-existant, ce qui est d'autant plus probable que la population bactérienne est importante. Ce risque de sélection de mutant est plus fréquent pour certains antibiotiques : rifampicine, fosfomycine, acide fusidique, fluoroquinolones.

L'induction d'un mécanisme de résistance pré-existant est plus rare mais reste possible.

Quatre principaux mécanismes de résistance sont décrits mais leur répartition est très inégale. La production d'enzymes d'inactivation est le mécanisme le plus fréquent notamment chez les bactéries à Gram négatif : ß-lactamases, methylases, adenylases, etc. La modification des protéines cibles de l'antibiotique (PLP pour les ß-lactamines), les modifications des pores de la bactérie (porines) ne permettant plus la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie ou le mécanisme d'efflux permettant le rejet de l'antibiotique ayant pénétré sont moins fréquents. En général, la résistance a un coût pour la bactérie qui diminue sa capacité réplicative. Si un mécanisme compensatoire n'est pas trouvé par la bactérie pour maintenir sa capacité réplicative, la résistance a tendance à ne plus être exprimée. Par contre, si la bactérie dispose de ce mécanisme, la résistance va se maintenir. La résistance n'est donc pas obligatoirement définitive. Elle aura tendance à se maintenir si la pression de sélection des antibiotiques est prolongée ou répétée. Les politiques de bon usage des antibiotiques sont d'actualité pour diminuer la pression de sélection. Lorsqu'un ou plusieurs mécanismes de résistance sont sélectionnés, ils peuvent se répandre dans la population bactérienne, voire passer d'une espèce bactérienne à une autre par des plasmides qui sont des séquences circulaires d'ADN indépendantes du chromosome bactérien. Certains éléments génétiques véhiculant une résistance à un ou plusieurs antibiotiques peuvent s'intégrer (transposon). Par ailleurs, il est maintenant démontré que des concentrations trop faibles d'antibiotiques dites subinhibitrices (sub-CMI) peuvent révéler un mécanisme de résistance *in vitro* plus ou moins rapidement selon les antibiotiques et les espèces bactériennes. Certains antibiotiques peuvent donc être considérés plus à risque que d'autres. Leur utilisation devrait faire l'objet de recommandations restrictives. Les concentrations sub-CMI sont assez fréquentes *in vivo* : posologie insuffisante et mauvaise observance, ce qui favorise l'émergence de bactéries résistantes, problème particulièrement important dans les pays à faibles revenus et/ou très consommateurs d'antibiotiques et/ou dans lesquels le mésusage est fréquent : sous-dosage, durée de traitement insuffisante, antibiotique prescrit mal choisi faute de disposer de prélèvements microbiologiques permettant d'isoler la bactérie responsable et de connaître sa sensibilité par un antibiogramme et enfin, le problème de l'utilisation de contrefaçons souvent mal dosées en principe actif.

2. Situation de l'antibiorésistance

2.1. Épidémiologie

Les enquêtes épidémiologiques conduites selon une méthode rigoureuse sont rares dans les pays à faibles revenus car les techniques d'échantillonnage et les définitions de la méthode d'évaluation de la résistance sont rarement effectuées et souvent chères. Des études décrivent la résistance pour des souches isolées à l'hôpital de pathologies pas toujours bien définies, si bien que leur représentativité prête à caution. Bien souvent, il s'agit de patients pré-traités ; les bactéries correspondent alors à la sélection des bactéries responsables d'échecs ou de portages. En dehors des études dans le pays, les voyageurs, par les infections qu'ils déclarent au retour ou par l'étude de leur portage digestif, permettent d'appréhender l'évolution de la résistance dans les pays où ils ont séjourné. En cas d'hospitalisation, ils représentent un danger de dissémination dans les structures hospitalières et dans tous les cas dans la population générale. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de rechercher

un portage, notamment digestif, de bactéries multi-résistantes (BMR), en cas de rapatriement sanitaire ou d'hospitalisation de ces voyageurs.

Des études récentes ont montré que les taux d'acquisition de BMR chez des voyageurs sains variaient de 21 % à 51 % selon les zones géographiques visitées, ces taux pouvant même être supérieurs lors de voyages en Asie du Sud-Est.

2.2. Etat des lieux par agent pathogène

2.2.1. Cocci Gram positif

***Staphylococcus aureus* (SA)**

Les données du système de surveillance le plus étendu dans le monde (106 862 patients) apportent des informations rendues publiques en 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336). Dans cette base de données alimentée par 63 pays, dont 32 pays à revenus faibles et intermédiaires (PRFI), les bactériémies à SA sont aussi nombreuses que les bactériémies à colibacilles dans les PRFI, alors que ces dernières ont nettement plus fréquentes que les bactériémies à SA dans les pays à revenu élevé (PRE).

Les données GLASS indiquent que le taux de SA résistant à la méthicilline (SARM) dans les hémocultures est plus élevé dans les PRFI (taux médian de 33 %) que dans les PRE (taux médian de 15 %). Dans ces statistiques, les PRE sont sur-représentés (environ 80 % des données sur le SA), ce qui reflète probablement un accès limité aux hémocultures pour les patients des PRFI.

Ces données recoupent des informations déjà publiées en provenance des réseaux internationaux de surveillance microbiologique, notamment un en Asie (réseau ANSORP qui regroupe des PRFI et des PRE) qui laissent à penser que les PRFI ont des taux de SARM communautaires et nosocomiaux élevés, avec un net sur-risque lié aux infections nosocomiales.

Une limitation importante dans l'interprétation des données épidémiologiques du réseau GLASS, est l'absence d'informations concomitantes sur la provenance des hémocultures : infections communautaires et/ou infections nosocomiales ?

***Streptococcus pneumoniae* (SP)**

L'utilisation de traitements antibiotiques systématiques, comme par exemple la prophylaxie par cotrimoxazole utilisée très largement pour les personnes vivant avec le VIH s'accompagne d'un taux élevé de portage de souches de SP résistantes au cotrimoxazole et de sensibilité diminuée à la pénicilline. Pour les enfants issus de mères vivants avec le VIH, la plupart étant non infectés eux-mêmes par le VIH, les souches résistantes au cotrimoxazole dans le portage sont majoritaires la première année, mais leur proportion baisse chez le petit enfant.

De même, des données recueillies chez des enfants au Malawi ont montré un accroissement de la proportion de SP résistants au cotrimoxazole dans le portage au décours d'un accès palustre traité par sulfadoxine-pyriméthamine, dont l'activité anti-bactérienne n'est pas négligeable. Certes, la sulfadoxine-pyriméthamine n'est plus recommandée pour traiter un accès palustre, mais elle est sans doute encore consommée hors recommandation ; de plus, son utilisation systématique ou sous forme de traitements de masse est promue par l'OMS dans le cadre de la lutte contre le paludisme : chimioprophylaxie saisonnière au Sahel, traitement préventif intermittent pendant la grossesse, traitement préventif intermittent du nourrisson. Or une méta-analyse récente montre que le monitorage en terme d'impact sur la chimiorésistance de ces interventions de santé publique, est loin d'être systématique.

Dans le cadre des infections invasives à SP, il a été constaté en Afrique du Sud chez les patients soumis à une chimioprophylaxie par le cotrimoxazole, qu'il existe un sur-risque d'isoler des SP qui ne sont pas sensibles au cotrimoxazole, à la pénicilline et à la rifampicine. Dans cette étude, la non-sensibilité des souches au cotrimoxazole était associée à la non-sensibilité à la pénicilline, l'érythromycine, la rifampicine et la multi-résistance.

L'administration semestrielle d'azithromycine à des enfants d'âge pré-scolaire qui ont permis d'observer une diminution de la mortalité dans des populations particulièrement vulnérables en Afrique, ne semble pas générer l'apparition de souches de SP résistants à l'azithromycine. Mais une autre étude, d'intensification de la chimioprophylaxie saisonnière au Sahel par l'azithromycine (4 administrations par an), montre bien l'apparition de souches de SP résistants à l'azithromycine, dans le groupe azithromycine.

Dans le traitement des infections invasives à pneumocoque, dont les méningites, c'est la ceftriaxone qui est recommandée en première intention en raison des risques de perte de change lié à l'utilisation des pénicilline (G et A) sur des souches de SP de sensibilité diminuée à la pénicilline (source AWARE, OMS : https://www.who.int/publications/i/item/WHOEMPIAU2019.11).

Les données du réseau GLASS sur les infections invasives à SP sont très limitées par rapport à celles produites pour le SA.

2.2.2. Bactéries Gram négatif

Il existe peu de données exhaustives disponibles concernant l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries (par exemple : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp.) dans les PRFI.

3. Conclusion

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques est un phénomène d'aggravation constante qui constitue un défi majeur de santé publique. Un effort de suivi épidémiologique doit être fait car les données épidémiologiques concernant la résistance aux antibiotiques sont rares ou partielles. L'utilisation de bonnes méthodes épidémiologiques est un objectif prioritaire en raison du mésusage des antibiotiques. L'évolution mondiale de la résistance et sa diffusion rendent de plus en plus aléatoire l'efficacité des traitements probabilistes. De plus en plus, le diagnostic microbiologique doit être envisagé. En effet, un résultat microbiologique permettrait de corriger le traitement en cas de résistance (voir chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). En l'absence de documentation, la réévaluation des patients à 48 heures revêt une importance majeure car elle permettrait de passer, en cas de non-amélioration, à un antibiotique de spectre élargi. Pour cela, les différents pays doivent connaître l'évolution de la résistance des principales espèces et créer des recommandations sur l'escalade thérapeutique en cas d'échec à 48-72 heures en l'absence de documentation.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336

Interactions médicamenteuses avec les anti-infectieux

Les interactions médicamenteuses (IAM) ne sont pas exceptionnelles, elles peuvent être d'origine pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Les deux principales conséquences des interactions de nature pharmacocinétique sont :

- une potentialisation de l'effet d'un médicament exposant au risque de toxicité ;
- une baisse de l'efficacité de l'un des deux médicaments.

Les interactions d'ordre pharmacodynamique peuvent concerner l'efficacité du traitement (antagonisme, addition ou synergie) ou sa tolérance.

1. Potentialisation de l'effet d'un médicament

Avec les anti-infectieux, elle peut s'expliquer par 2 mécanismes :

1.1. Inhibition enzymatique

Elle est liée à une diminution de l'activité des cytochromes ou par compétition au niveau d'un même cytochrome.

Les cytochromes (CYP) sont des enzymes principalement localisés dans le foie mais aussi dans l'intestin. Les principaux cytochromes impliqués dans le métabolisme hépatique des médicaments sont le CYP3A4 (le plus important), le CYP 1A2, 2C9, et 2D6.

Lorsque deux substances sont métabolisées par le même cytochrome, elles entrent en compétition et le médicament qui a la plus forte affinité pour ce cytochrome occupe les sites de liaison et l'autre médicament voit son métabolisme fortement diminué.

Cette inhibition enzymatique d'installation rapide est fréquemment impliquée. A l'inverse dans la plupart des cas, elle cesse relativement vite à l'arrêt du traitement inhibiteur (en fonction de sa demi-vie). L'effet est dose-dépendante. Aussi en fonction de leur degré d'affinité pour le CYP certains médicaments peuvent être à la fois inhibiteur et inhibé par un plus puissant, par exemple : le ritonavir et la clarythromycine sont tous deux inhibiteurs enzymatiques mais le ritonavir plus puissant inhibe le métabolisme de la clarythromycine.

Parmi d'autres anti-infectieux, les dérivés imidazolés sont des inhibiteurs enzymatiques à des degrés différents conduisant à des contre-indications lors de la co-prescription de médicaments exposant à des torsades de pointe.

1.2. Potentialisation d'effets indésirables (EI)

Cumul des toxicités hématologique (flucytosine + linézolide) ou hépatique (INH + anesthésiques halogénés).

2. Inhibition de l'effet thérapeutique d'un médicament

Elle peut s'expliquer par 3 mécanismes :

2.1. Inhibition de la résorption digestive d'un médicament

Par administration concomitante d'un topique gastro-intestinal, d'un pansement digestif… : par exemple les sels ou l'hydroxyde d'aluminium diminuent l'absorption de l'isoniazide ou des fluoroquinolones.

2.2. Induction enzymatique

Les médicaments dits « inducteurs » majorent la synthèse et l'activité des CYP aboutissant à une accélération du métabolisme du médicament induit et donc à une baisse d'efficacité de ce médicament.

L'induction est d'installation progressive atteignant son maximum en 10 à 15 jours et de la même façon cet effet disparaît progressivement à l'arrêt du médicament inducteur. Il est nécessaire d'augmenter la posologie du médicament induit pendant la durée du traitement et après son arrêt, l'effet de l'inducteur disparaissant en 1 à 2 semaines.

Parmi les anti-infectieux, la rifampicine et la rifabutine sont des inducteurs puissants du cytochrome P450, la griséofulvine également mais à un degré moindre. Il ne faut pas oublier également les deux anti-rétroviraux non nucléosidiques : la névirapine et l'efavirenz.

2.3. Diminution d'efficacité par mécanisme pharmacologique

L'association de deux médicaments agissant de façon compétitive sur les mêmes récepteurs en exerçant une action pharmacologique antagoniste peut aboutir à la diminution d'efficacité de l'un des deux médicaments. Par exemple, il y a un risque de diminution d'efficacité de chaque anti-viral par antagonisme compétitif de la réaction de phosphorylation à l'origine des métabolites actifs.

3. Conséquences d'une interaction médicamenteuse (IAM)

Elles sont au nombre de 3 :

3.1. Contre-indication

L'interaction aboutissant à une toxicité trop importante ou imprévisible de l'un des 2 produits ou à l'inactivation totale de l'un des 2 produits, l'association est contre-indiquée. Cette interdiction est formelle et doit être respectée.

3.2. Association déconseillée

Il s'agit d'une contre-indication relative ; l'association doit être, de préférence, évitée. Si elle est nécessaire, il faut mettre en œuvre les mesures adaptées à chaque situation (cf. précautions d'emploi).

3.3. Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi des anti infectieux sont régulièrement mise à jour. Des applications fiables sont désormais universellement utilisées par les prescripteurs (Vidal, Banque BCP, Liverpool Drug Intercations Group...).

Les IAM sont validées et résumées par le groupe de travail de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (Thesaurus 2020 de l'ANSM).

3.4. Spécificités des interactions médicamenteuses des anti-infectieux (cf. tableaux 1 à 4)

L'IAM des anti-infectieux est multifactorielle mais dominée par l'interférence entre produits inhibiteurs, inducteurs enzymatiques ou substrat des enzymes exposant (selon la génétique de l'hôte, de l'hôte, les posologies prescrites …) le patient à des concentrations anti-infectieuses faibles et inefficaces ou élevées et toxiques (EI neuro-systémiques…). Le prescripteur doit tenir compte de l'âge, du sexe, du poids des habitudes environnementales et des co- prescriptions, nombreuses chez la personne âgée et/ou malade chronique (insuffisant hépatique, rénal, infecté par le VIH, greffé, suivi en onco-hématologie…).

La première prescription tout autant que le renouvellement des anti-infectieux au long cours (antibiotiques suppressifs, antifongiques, antiparasitaires et antiviraux) imposent un contrôle constant des IAM. Certains anti-bacillaires, antiviraux (inhibiteurs de protéase du VIH et du VHC) et antifongiques sont pourvoyeurs d'IAM (tableaux 1 à 4) et exposent outre le risque d'inefficacité à un cumul des toxicités hépatique (INH + rifampicine + pyrazinamide), neurologique (INH + ethambutol) et/ou hématologique (Linézolide + moxifloxacine). Les applications, les alertes intégrées aux logiciels du dossier patient et les tableaux des recommandations des sociétés savantes sont incontournables et très utiles (European AIDS Cilinical Society = EACS, International AIDS Society (IAS), SPILF, Association française d'hépatologie = AFEF. Ces alertes pointent entre autre, la contre indication (CI), la précaution d'emploi (PE) ou l'association déconseillée (AD).

Cependant la consommation d'alcool, de kaolin, de sels minéraux… et les modifications de l'état de santé au fil de la vie (perte ou gain de poids, troubles du transit…) imposent une écoute bienveillante, une traçabilité et l'adaptation des anti-infectieux (tableau 4).

Tableau 1. Les alertes pour IAM des azolés antifongiques systémiques					
	Fluconazole	**Voriconazole**	**Itraconazole**	**Posaconazole**	**Isavuconazole**
	Inhibiteur modéré	Inhibiteurs enzymatiques puissants			Inhibiteur modéré
Concentrations critiques selon l'espèce et l'hôte qu'elle infecte / CI ou PE avec dosages					
CI ou AD	Risque de torsade de pointes, QT allongé : cisapride, astémizole terfénadine, pimozide quinidine… halofanrine, erythromycine, rhadomyolyse (statines / simvastatine…), rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, efavirenz, ritonavir (forte dose)				
	Ergotisme avec les alcaloïdes d'ergot de seigle (vaso-constriction coronaire)				
		Rifabutine : azoles bas			
PE	AVK élevé : adapter à l'INR/ co-prescription et 8 jours après				
		IS (antirejet) élevés monitoring ou autre azole			

Tableau 2. IAM des autres antifongiques systémiques		
Autre antifongique	**Produit d'IAM**	**Effet**
Amphotéricine B (hypokaliémiant)	Autre hypokaliémiant Digitaline, diurétiques Corticoïdes	Hypokaliémie majorée suivi ECG et de la Kaliémie
Flucytosine	RAS	Tolérance propre de l'ATF (hématologique..)
Griseofulvine (Inducteur)	Méthadone, Alcool	Baisse de la méthadone : risque de syndrome de sevrage : adapter méthadone 2- 3 fois/jour
Terbinafine (inhibiteur enzymatique)	Méquitazine Métoprolol Rifampicine Tamoxifène Flecainide Ciclosporine	AD : car EI majorés (sédation, agitation, tachycardie) PE : adapter dose beta bloquant (chez l'insuffisant cardiaque) PE : Terbinafine basse, adapter AD : Tamoxifène bas AD : Flécainide élevé PE : Ciclosporine bas / adapter au dosage

Tableau 3. IAM de la Rifampicine		
Effet de la rifampine	**Produit substrat enzymmatique**	**Conduite à tenir**
Baisse des taux par augmentation du métabolisme Efficacité moindre voire très basse du produit associé	Hallopéridol, clozapine	PE : adapter doses des neuroleptiques
	Acide valproïque	PE : dosage et adaptation
	Ostro-progestatifs	AD : changer de contraception
	Atorvastatine- Simvastatine	AD : changer de statine (Rosuvastatine,…)
	Théophylline basse	AD : remplacer la théophylline
	Ciclosporine, corticoïdes	PE : adapter au dosage ciclosporine Augmenter conticoïdes de 30%
	Antiprotéases (anti VIH et anti VHC) et Névirapin	AD : autre anti VIH, autre anti VHC
	Quinidine-digoxine	PE ou AD : suivi ECG et adapter
	Antivitamines K	PE : adapter dose d'AVK / INR

Tableau 4. IAM d'autres produits	
Produit	**CAT/ IAM**
Clarithromycine Inducteur enzymatique	CI ou AD pour taux élevés et risque d'EI cardiovasculaires IS, carbamazépine, rifabutine, digoxine, quétiapine, inhibiteur de protéase, ergot des seigle, Simvastatine, Sertindole, mizolastine
Colchicine	CI tout macrolide autre que la spiramycine (EI /colchicine majorés) CI : Linézolide (risque de vasoconstriction et poussées hypertensives)
Chloroquine	PE : augmente la Ciclosporine à adapter / dosage
Mefloquine	CI si ATCD dépressif ou traitement antidepresseur, anticomitial (risque d'EI neurologiques graves)
Hallofantrine, lumefantrine	CI ou PE selon le macrolide (Clarithromycine /CI, Azithromycine / PE …) l'inhibiteur de protéase, de l'azole ou l'hypokaliémiant (arythmie, torsade de pointe)
Izoniazide Tetracyclines Phénicols	PE : supplémentation systématique en thiamine et pyridoxine PE : supplémentationen fer si besoin PE : surveillancebioclinique / Pancytopénie :
Antiacides (IPP, sels de, Alu, Ca, Mg)	PE : Prise à distance des autres médications (2h avant ou > 6h après), absorption abaissée de certains anti-infectieux oraux, ATB (nitrofurantoïne – lincomycine), ATF et anti -VIH (anti-intégrase…)
Kaolin (usage anti-acide…)	AD : Baisse de l'absorption de toute autre médication Risque d'addiction, anémie et autres carences
AINS	Insuffisance rénale, EI digestifs / métabolisme et absorption des anti-infectieux

* Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, ibutilide, sotalol), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV,spiramycine, moxifloxacine, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, méquitazine, pentamidine, pipéraquine, méthadone, certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévopromazine), benzamides (amisulpride, supiride, sultopride, tiapride), butyrophénone (dropéridol, halopéridol, zuclopenthixol), autres neuroleptiques (sertindole).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.drugs.com
https://www.eacsociety.org/media/ddicard.pdf
https://360medics.com/

Chimioprophylaxie anti-bactérienne

Ne sont traitées dans ce chapitre que les chimioprophylaxies anti-bactériennes, à l'exclusion (parce qu'elles sont abordées dans d'autres chapitres) de celles spécifiques aux immunodéprimés, dont les drépanocytaires.

1. Antibioprophylaxie antituberculeuse ou traitement préventif de la tuberculose infection latente

Dans les pays à faible prévalence de tuberculose, l'antibioprophylaxie ou traitement de l'infection latente (ITL ou tuberculose infection latente) est envisagée dans deux circonstances principales : lorsque cette infection est observée chez une personne à risque de tuberculose maladie du fait de l'âge (les enfants de moins de 15 ans) ou d'une immunodépression à venir ou existante (infection par le VIH) ou bien lorsque l'infection est découverte lors de l'enquête autour d'un cas de tuberculose maladie, c'est-à-dire récente. Dans ces cas le traitement de l'infection latente est justifiée pour éviter la tuberculose maladie. Le diagnostic de l'infection latente se fait grâce à l'intra dermo réaction (IDR) à la tuberculine et plus récemment par les tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay), tests effectués *in vitro* sur le sang total du sujet offrant un avantage en terme de spécificité (pas de faux positif lié au vaccin BCG).

L'OMS recommande une chimioprophylaxie antitiberculeuse, y compris lorsque le diagnostic d'ITL n'est pas disponible, non seulement chez les personnes vivant avec le VIH, mais aussi chez les toutes les personnes au contact d'un cas de tuberculose évolutive. Dans tous les cas, l'exclusion d'une tuberculose active (ce qui n'est pas toujours facile) est un pré-requis pour débuter une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse. De plus, sous réserve de la mise en évidence d'une infection tuberculeuse latente (IDR, IGRA), la chimioprophylaxie anti-tuberculeuse est aussi indiquée chez les personnes suivantes : celles recevant des anti-TNF, hémodialysés, celles inscrites sur une liste de transplantation d'organes, celles souffrant de silicose, personnes sans domicile fixe, toxicomanes, professionnels de santé, migrants en provenance de zone de transmission élevée de la tuberculose. Les schémas de prophylaxie consistent, soit en une cure d'isoniazide pendant 6 mois (à la dose de 5 mg/kg/jour), soit en l'association isoniazide/rifampicine (10 mg/kg/jour) pendant 3 mois, soit en une cure de rifampicine de 4 mois. Les schémas courts favorisent l'observance et visent à éviter l'émergence des souches résistantes à l'isoniazide. Tous les efforts doivent être déployés pour non seulement dépister, traiter la tuberculose maladie, mais aussi généraliser le traitement de l'ITL après exclusion de toute forme active (Tableau 2).

Dans les pays dont le niveau de transmission de la tuberculose est élevé, la durée de la chimioprophylaxie par INH est portée à 36 mois chez les adolescents et adultes vivant avec le VIH.

2. Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse

Le risque de survenue de bactériémies lors de certains gestes médico-chirurgicaux est bien identifié. Il peut occasionner une greffe bactérienne ou infectieuse sur une valve cardiaque native ou prothétique. Ces germes sont habituellement sensibles aux antibiotiques. Il est donc théoriquement possible d'éviter le risque d'endocardite en administrant un antibiotique à l'occasion de la réalisation de gestes médico-chirurgicaux chez des patients ayant une cardiopathie à risque de survenue d'une endocardite infectieuse (EI).

Les indications reposent sur une double évaluation du risque de greffe endocardique : la première concerne l'existence d'une cardiopathie valvulaire pouvant permettre la greffe, la seconde concerne un geste médical à risque.

Les cardiopathies à haut risque sont au nombre de trois : prothèses valvulaires, cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et antécédent d'endocardite infectieuse.

Selon les recommandations récentes l'antibioprophylaxie n'est plus recommandée que pour les patients porteurs d'une cardiopathie à haut risque devant subir un geste bucco-dentaire, uniquement pour les gestes nécessitant une manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale ou une effraction muqueuse (tableau 1).

Tableau 1. Conduite à tenir en cas de soins dentaires		
Situation	**Produit**	**Posologie** Dose unique 1 à 2 heures avant le geste ; *per os* ou IV
Pas d'allergie aux bêtalactamines	Amoxicilline	2-3 g chez l'adulte 50-75 mg/kg chez l'enfant
Allergie aux bêtalactamines	Clindamycine	600 mg chez l'adulte 15-20 mg/kg chez l'enfant

3. Prophylaxie de l'infection à méningocoque

La chimioprophylaxie des cas secondaires d'infection à méningocoque repose sur la chimioprophylaxie des sujets contacts. L'objectif de la chimioprophylaxie est d'éliminer un éventuel portage chez les sujets exposés aux sécrétions oro-pharyngées du patient, de prévenir la diffusion à partir de porteurs sains et d'éviter d'éventuels cas secondaires.

La chimioprophylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic d'un cas d'infection invasive à méningocoque.

L'indication concerne les sujets contacts définis par la proximité (moins de 1 mètre) avec le cas dans les 10 jours précédant son hospitalisation. Le détail de la définition des sujets contact figure dans le document suivant : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_dgs_sp_2018_163.pdf

La probabilité de transmission augmente avec la durée de contact. En cas de contact bouche à bouche, le risque est particulièrement élevé. Elle concerne donc le personnel soignant soumis à la contamination oro-pharyngée (intubation trachéale par exemple). Elle ne doit pas être administrée aux autres personnes de l'équipe hospitalière, ni aux personnels de laboratoire, ni aux ambulanciers.

Pour l'OMS, dans la zone géographique dite de la "ceinture de la méningite" la chimioprophylaxie au contact des cas n'est recommandée qu'en dehors des périodes épidémiques.

Pour l'OMS (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis), la ciprofloxacine est le traitement de première intention et la ceftriaxione une alternative.

La chimioprophylaxie est la rifampicine par voie orale pendant 48 heures : chez l'adulte, la posologie est de 600 mg, deux fois par jour ; chez l'enfant de 1 mois à 15 ans : 10 mg/kg 2 fois par jour ; chez le nouveau-né : 5 mg/kg 2 fois par jour.

En cas de contre indication de la rifampicine on peut prescrire :
- ciprofloxacine = 500 mg en dose unique par voie orale chez l'adulte ;
- ceftriaxone par voie injectable en dose unique de 250 mg chez l'adulte et 125 mg chez l'enfant et le nourrisson.

La chimioprophylaxie est administrée en association avec le vaccin antiméningococcique dans le cas de sérogroupe A, C, Y ou W 135. Celle-ci doit être administrée au plus tard dans les 10 jours qui suivent le dernier contact avec le cas.

Pour le sérogroupe B, la prévention post-exposition repose presque exclusivement sur la chimioprophylaxie, car l'indication du vaccin est réservée à des situations de cas groupés de méningite.

4. Streptocoque A

On distingue la chimioprophylaxie du RAA et la prophylaxie des sujets contact d'un cas d'infection invasive à streptocoque A afin d'éviter le risque de survenue d'un autre cas de forme grave d'infection à streptocoque A.

4.1. Prévention des récidives de rhumatisme articulaire aigu (RAA)

Le traitement des angines streptococciques par un antibiotique est généralement considéré comme un moyen efficace de prévention des récidives du RAA.

Chez les sujets ayant fait un rhumatisme articulaire aigu, une prophylaxie s'impose pour diminuer le risque de nouvelles infections streptococciques (parfois inapparentes) et de récidive du RAA .

Le traitement de référence est la benzathine pénicilline (IM 1,2 M toutes les 3 semaines). L'alternative étant la pénicilline V à la dose de 250 000 unités deux fois par jour.

En cas d'allergie aux pénicillines, l'alternative est l'azithromycine (5 mg/kg 1×/jour pour les enfants, 250 mg 1×/jour pour les adultes).

La durée de cette prophylaxie est très discutée. Les récidives de RAA sont extrêmement rares à partir de l'âge de 21 ans ou 10 ans après l'épisode initial. En cas de RAA sans cardite, une prophylaxie secondaire est préconisée jusqu'à 5 ans après le dernier épisode de RAA ou jusqu'à l'âge de 21 ans, la période la plus longue étant applicable. En présence d'une cardite, les traitements recommandés sont plus longs.

En outre, chez les patients ayant une atteinte cardiaque rhumatismale pour qui la prophylaxie est en cours, il ne faut pas oublier de prévenir les risques d'endocardite dans les situations d'exposition au risque (soins dentaires, etc.) (voir Prévention antibiotique des endocardites bactériennes).

4.2. Chimioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à streptocoque A

Il s'agit de prescrire un traitement antibiotique à visée d'éradication du portage du streptocoque A dans la gorge des personnes exposées à un cas communautaire ou hospitalier d'infections invasives à Streptocoque A : céphalosporine de 2e ou 3e génération par voie orale pendant 8 jours (cefotiam-hexetil, cefpodoxime-proxetil ou cefuroxime axétil) pendant 8 à 10 jours. On peut proposer comme alternative l'azithromycine *per os* (3 jours) à la dose de 500 mg /jour chez l'adulte ou de 20 mg/kg en une prise chez l'enfant, ou bien la clindamycine (10 jours) à la dose de 20 mg / kg chez l'enfant ou l'adulte.

En cas de suspicion ou de preuve de souche résistante aux macrolides il faut proposer l'association pénicilline (10 j) associée à la rifampicine (les 4 derniers jours).

5. Récapitulatif des principales indications médicales d'antibioprophylaxie (tableau 2)

Tableau 2. Récapitulatif des principales indications médicales d'antibioprophylaxie

Agent ou pathologie	Indications	Schémas et molécules	Référence
Coqueluche	Post-exposition	Azithromycine, 3 jours Clarythromycine, 7 jours Alternative : Triméthoprime, 14 jours	HCSP 2014 HAS 2019
Diphtérie	Post-exposition	Amoxicilline, 10 jours macrolides si allergie, 3 jours	HCSP 2011
Méningocoque	QS	QS	DGS, 2018
Haemophilus influenzae	Post-exposition autour d'un cas de méningite	Rifampicine, 4 jours	ACIP, 2014
Charbon	Post exposition forme cutanée/digestive	Ciprofloxacine, 10 jours	SPILF 2011 CDC 2016
	Post exposition forme respiratoire	Ciprofloxacine, 30 jours	SPILF 2011 CDC 2016
Endocardite	QS	QS	ESC 2018
Streptocoque A	QS	QS	AHA 2009 (RAA) HCSP 2005, 2006
Leptospirose	Pré-exposition (court séjour, très exposé)	Doxycycline en prise hebdomadaire	HCSP, 2005 CDC, 2020 (yellow book)
	Post-exposition pour le personnel de laboratoire,	Doxycycline, exposition + 1 jour	
Peste	Pré-exposition (séjour en zone d'épidémie), Post-exposition	Doxycycline, exposition + 7 jours Cotrimoxazole, exposition + 7 jours Ciprofloxacine, exposition + 7 jours	OMS, 2006 CDC, 2015
Tuberculose	QS	QS	OMS 2020
Lèpre	Sujets contacts : famille (et communauté selon contexte)	Rifampicine dose unique	OMS 2020

HCSP = Haut Conseil de la Santé Publique, DGS = Direction Générale de la Santé, ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices, SPILF = Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, ESC = European Society of Cardiology, AHA = American Heart Association, CDC = Center for Diseases Control, OMS = Organisation Mondiale de la Santé

6. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle : principes généraux

Points essentiels listés ci-dessous :

1. Les recommandations ne couvrent pas et ne peuvent pas couvrir l'ensemble des situations cliniques. De nombreux actes n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique.
2. En l'absence de recommandations pour un sujet spécifique, les praticiens peuvent, ou non, choisir de prescrire une ABP en se rapprochant au plus près de pathologies ou techniques similaires.
3. L'antibioprophylaxie (ABP) est une prescription d'antibiotique qui s'applique à certaines chirurgies « propres » ou « propres-contaminées ».
4. L'ABP diminue d'environ 50 % le risque d'infection du site opératoire.
5. La cible bactérienne doit être identifiée et dépend du type de chirurgie, de la flore endogène du patient et de l'écologie de l'unité d'hospitalisation.
6. L'indication de l'ABP est posée lors de la consultation pré-interventionnelle et tracée dans le dossier.
7. L'administration doit précéder le début de l'intervention d'environ 30 minutes. La séquence d'injection des produits d'induction doit être séparée de 5 à 10 minutes de celle de l'ABP.
8. L'application de la « check-list » fait vérifier l'administration de l'ABP.
9. Chaque équipe doit décider du médecin responsable de la prescription de l'ABP. Celui-ci peut être le médecin anesthésiste-réanimateur, le chirurgien, le gastroentérologue, l'imageur…
10. La dose initiale est le double de la dose usuelle. Chez l'obèse (index de masse corporelle > 35 kg/m^2), même en dehors de la chirurgie bariatrique, la dose de bêtalactamines est encore doublée (dose habituelle de la prophylaxie x 2).
11. La durée de la prescription doit être la plus courte possible. L'injection d'une dose unique est recommandée et la prescription au-delà de 48 heures est interdite.
12. Les protocoles d'ABP doivent être écrits, cosignés par les anesthésistes-réanimateurs et les opérateurs validés par le Clin et, selon l'organisation interne, par la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles ou par la commission des agents anti-infectieux.
13. Les protocoles doivent être disponibles et éventuellement affichés en salles de consultation pré-anesthésique, en salles d'intervention et en unités de soin.
14. Les patients présentant un risque particulier peuvent bénéficier d'une ABP « à la carte » qui doit éviter autant que faire se peut les molécules à très large spectre antibactérien.
15. Les dérogations aux protocoles habituels doivent rester exceptionnelles et être argumentées.
16. Dans toute la mesure du possible certaines molécules doivent voir leur prescription limitée dans le cadre des protocoles d'ABP vu leur utilisation fréquente pour un traitement curatif. Il s'agit par exemple de la vancomycine (parfois proposée chez le sujet allergique) ou de l'association amino-pénicilline/inhibiteur de bêtalactamases (dont le niveau de résistance croît avec la fréquence d'utilisation).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Les tableaux d'indication de l'antibioprophylaxie selon le type de chirurgie sont accessibles sur le site
https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/07/Antibioprophylaxie-RFE-mise-a-jour-2018.pdf
https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_181105_streptococcus.pdf

Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie.

1. Vaccinations

Vacciner consiste à administrer une préparation spécifique d'un agent infectieux pour induire une réponse immunitaire et protéger contre une infection et ses complications.

La protection post vaccinale a confirmé son efficacité contre de nombreuses maladies mortelles ou à l'origine des séquelles neuro-motrices graves. Le maintien de l'éradication (quasi-complète) de la polio et du contrôle d'autres infections à prévention vaccinale (tétanos, diphtérie, rougeole, hépatite B …) dépend de la durabilité, d'une couverture vaccinale (CV) optimale et de la confiance de la population (figure 1). Ainsi, le bénéfice individuel mais aussi collectif (immunité de groupe) est réel pour la population générale (PG) y compris les rares non répondeurs à la vaccination (vaccination jamais efficace à 100 %) et les non vaccinés pour contre-indication (CI). **La vaccination reste la prévention la plus coût efficace**.

Figure 1. Taux de couverture vaccinale au fil du temps (source OMS)

La stratégie ou politique vaccinale doit être constamment adaptée, à l'environnement local et temporel, au niveau de préparation de la PG et à la disponibilité en quantité suffisante de vaccins efficaces et bien tolérés.

1.1. Les vaccins

On dispose de longue date de vaccins inactivés tués = VT, entiers ou fractionnés, et de vaccins vivants atténués = VVA (tableau 1). Les VVA induisent le plus souvent, après une seule dose, une protection durable proche de celle de la maladie naturelle. Les vaccins de nouvelle génération vont marquer un pas en avant pour le contrôle de toutes les maladies infectieuses à risque d'émergence en bouffées épidémiques ou pandémiques (tableau 2). Les VT induisent une protection moins durable que les VVA et nécessitent une primovaccination par au moins deux doses puis des doses de rappel (tableau 3), hélas trop souvent négligées chez l'adulte. Les moyens d'optimiser la réponse vaccinale des VT sont d'ores et déjà appliqués avec sécurité et succès (adjuvants, augmentation de la concentration vaccinale, conjugaison…). La fabrication, la production, le stockage et l'acheminement des vaccins sont régis avec une grande rigueur durant les essais mais aussi en post autorisation de mise sur les marchés (post-AMM) (tableaux 3, figures 2 et 3).

Tableau 1. Les vaccins utilisés "en routine"		
Type	**Vaccin**	**Caractéristiques**
Vaccin Inactivé Tué (VT)	Grippe, Polio…	Germe entier tué par des agents chimiques ou la chaleur. Stables, bien tolérés. Adjuvants et rappels pour une bonne protection.
Vaccin Vivant Atténué (VVA)	ROR, Varicelle, Zona, Polio oral, Grippe nasal, Fièvre jaune	Germe entier atténué. Très immunogène = réponse cellulaire et humorale. Protection à long terme avec 1 à 2 doses.
Vaccin Sous Unitaire : Polysaccharide Protéique conjuguée…	PPSV23[1], VHB[2], HPV[3], Zona SU[4], Hib[5] PCV13[6], MCV4[7]	Composants les plus immunogènes. Stable et bien tolérés. Onéreux pour certains, plus immunogènes si conjugués.

[1] Pneumocoque PolySacharidique Valence 23. [2] Virus de l'Hépatite B. [3] Papilloma Virus Humain. [4] Zona Sous Unitaire. [5] *Haemophilus influenzae* b. [6] Pneumocoque Conjugué Valence 13. [7] Méningocoque Conjugué Valence 1 ou 2 ou 4

Tableau 2. Les vaccins de nouvelle génération disponibles		
Type	**Vaccin**	**Caractéristiques**
Acide nucléique	ARN ou ADN codant pour l'Ag cible ARN Anti SARS-CoV-2 : Comirnaty®, Spikevax®	Production facile : Platform. Objectif : prévenir les formes graves. Immunogénicité à suivre.
Vectoriels	Vecteur viral porteur du gène cible : Covid 19 (Vaxzevria®, Johnson-Johnson®) Dengue (Dengvaxia®), Ebola (Zabdeno®)	Différents vecteurs réplicatifs ou non : Adénovirus, Virus de la Vaccine, Fièvre jaune …

Tableau 3. Température de conservation des vaccins

Vaccin	Conservation	Résistance	Remarque
Tétanos	Réfrigérateur + 4 °C	+++++	Ne pas congeler : inactivation Formation de particules floconneuses et de dépôt en cas de congélation
Diphtérie	Réfrigérateur + 4 °C	+++++	
Coqueluche	Réfrigérateur + 4 °C	++++	
Polio inactivé	Réfrigérateur + 4 °C	+++	
BCG	Réfrigérateur + 4 °C	++	
Rougeole	Congélateur - 20 °C	+	Vaccin thermostable : réfrigérateur
Polio atténué	Congélateur - 20 °C	+	
Amaril	Congélateur - 20 °C	+	
Vaccins anti-Covid 19 (respect des étapes, de la conservation à l'administration)			
Comirnaty®,	Congélateur 9 mois à < - 80°C puis 15 jours à - 20°C puis 24 heures au frigo	Vaccin fragile sensible à la lumière	Flacons multi-doses : 7 doses
Spikevax®	Congélateur : 7 mois à < 25°C puis 1 mois au frigo	Vaccin fragile sensible à la lumière	Flacons : 11 doses et doses doubles pour les rappels
Vaxzevria®	6 mois au frigo	++	Flacons : 8 doses /4 ml et 10 doses /5 ml
Covid 19 vaccine Jansen®	2 ans à < 25°C puis 4 mois au frigo	++	Flacons de 5, 10 ou 20 doses

Figure 2. La chaîne du froid (source OMS)

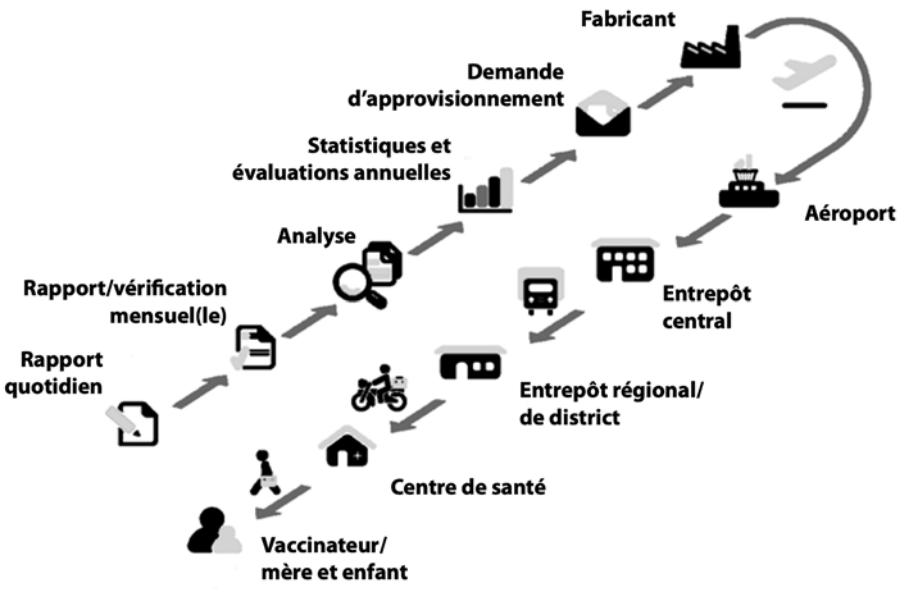
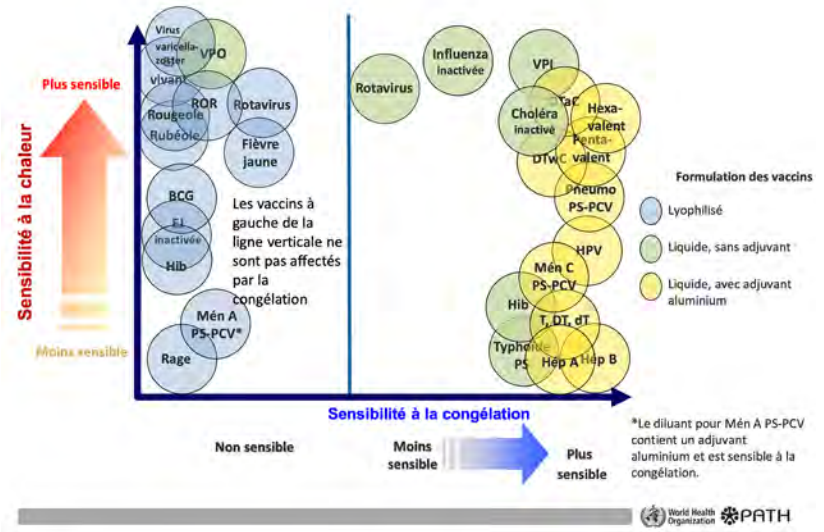


Figure 3. Sensibilité des vaccins à la température



1.2. Tolérance des vaccins

La réaction inflammatoire post vaccinale est transitoire et contemporaine de la réponse adaptative du système immunitaire. Les nouveaux vaccins confèrent une protection contre la maladie symptomatique et grave dans toutes les tranches d'âge à des taux > 90% (vaccins à ARN messager). La tolérance et l'efficacité post-vaccinale restent le socle des AMM et de la communication pour le gain de confiance et l'acceptabilité des vaccins.

Les vaccins sont les produits les plus surveillés durant la phase de recherche pour l'AMM, en post-AMM, et dans la vraie vie. Les signalements, à tout moment, des effets indésirables (EI) à la pharmacovigilance locale et nationale, permettent des échanges réactifs et une information rapide pour ré-adapter la politique vaccinale (figure 4).

Les EI mineurs attendus à type d'algies locales, de fièvre, de syndrome pseudo grippal … sont d'intensité modérée et de durée transitoire. Les données de la vraie vie publiées grâce à des registres de traçabilité fiables rassurent sur la tolérance et l'efficacité des anciens et nouveaux vaccins. Les registres australiens sur la tolérance des vaccins selon l'âge invitent à la sérénité et au bien-fondé du maintien de la hiérarchisation des indications vaccinales y compris en période épidémique. Ainsi le pic d'EI souvent bénins, tout âge confondu, fut concomitant du vaccin conjugué contre la grippe H1N1 de 2009- 2010 (figure 5). La communication sur la tolérance des vaccins standards doit être adaptée aux usagers. La prévention de la réaction fébrile post vaccinale de l'enfant par les antipyrétiques selon les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) est bien suivie par les mamans.

Les EI graves sont rares (< 1/1 000 000 de doses). On garde en mémoire le risque de syndrome de Guillain Barré lors de la pandémie de grippe H1N1 de 2009 noté à 1 cas pour 1 000 000 de personnes vaccinées versus 4-7 cas pour 100 000 personnes atteintes de grippe saisonnière. La rareté des EI graves fait que l'imputabilité du vaccin reste bien difficile à prouver.

Les EI inattendus tardifs sont, toujours possibles mais exceptionnels et relèvent de signalements constants à la pharmacovigilance en post-AMM.

Figure 4. Représentation du système de pharmacovigilance vaccinale

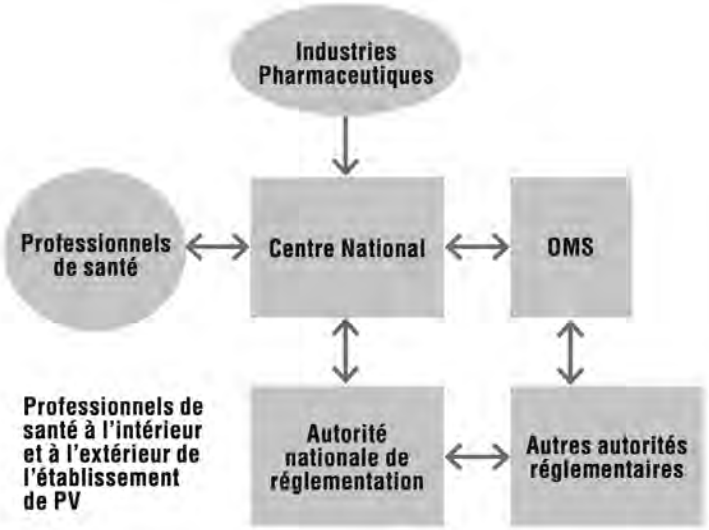
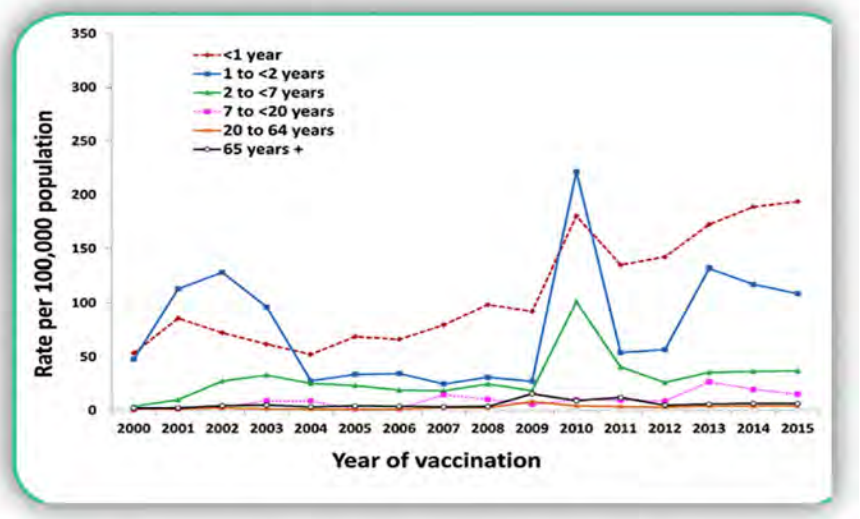


Figure 5. Surveillance des EI de la vaccination antigrippale annuelle en Australie
(tiré de Dey & al Surveillance of adverse events following immunisation in Australia annual report, 2015. Commun Dis Intell Q Rep 2017 Sep 1;41(3):E264)



1.3. Intérêt des vaccinations en santé publique

La pandémie du SARS-CoV-2 met en exergue les conséquences désastreuses, sanitaires et économiques, autant pour les pays développés que pour les pays en développement. Le déploiement du corps sanitaire sur l'épidémie du SARS-CoV-2 a fait reculer voire stopper les programmes vaccinaux (figure 6), exposant le monde entier au risque d'émergence d'autres épidémies dont la morbi-mortalité infantile est redoutable. La lutte contre une pandémie devrait être coordonnée pour protéger les personnes fragiles et limiter la diffusion vers les zones précaires. L'été 2021 illustre le contrôle de la 4ème vague du SARS-CoV-2 dans les pays riches bien vaccinés alors que les pays moins riches subissent la -énième- vague la plus meurtrière avec la reprise, certes tant souhaitée, des échanges internationaux. Une vaccination équitable contre le SARS-CoV-2, plus large et plus rapide est la préoccupation de tous, et reste le moyen de maitriser les défiances et le fatalisme de certains. Si la mondialisation s'appliquait à la vaccination, toute population devrait bénéficier de l'innovation de plusieurs années de travail sur le contrôle des coronavirus, du VIH et des fièvres hémorragiques. L'alliance internationale (GAVI-Covax) œuvre pour l'équité d'accès aux vaccins à ARNm et / ou vectoriels contre des maladies infectieuses redoutables par leur persistance (VIH) et / ou leur émergence (Coronavirus, fièvres hémorragiques).

Les exigences logistiques de conservation, d'acheminement, de production à large échelle, et de coût des vaccins doivent être réglés par la solidarité et le droit à la santé pour chacun. On peut se réjouir en cette fin d'année 2021 de la disponibilité du vaccin à ARNm contre le SARS-CoV-2 dans certains pays d'Afrique. Le droit à la santé impose à toute autorité de faciliter l'accès à la vaccination pour tous et particulièrement pour les personnes fragiles et / ou précaires. Un vaccin approuvé par l'OMS impulse son acceptabilité et sa généralisation.

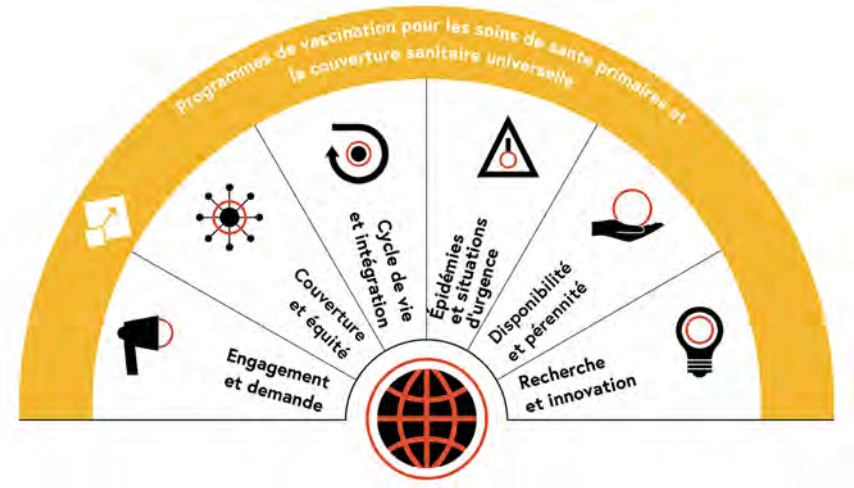
1.4. Programme Elargi des Vaccinations (PEV) et calendrier vaccinal national

Un calendrier vaccinal universel regroupant les vaccins disponibles contre les maladies les plus menaçantes dans le monde reste un objectif à atteindre partout et pour tous (figure 6).

Néanmoins il est toujours utile de rappeler l'évolution des plans nationaux de vaccinations depuis 50 ans. En effet depuis 1974, les PEV ou EPI (Expanded Program on Immunization) conçus pour lutter contre les 5 millions/an de décès des enfants, ont facilité, dès 1980, l'accessibilité à des vaccinations de base (BCG, DTP), puis à d'autres vaccinations pour la protection contre un maximum de maladies à prévention vaccinale (tableau 1). Les PEV impulsés par l'OMS et soutenus par l'UNICEF (crée par l'ONU en 1945) et par l'Alliance du Vaccin ou GAVI depuis 2000 (Global Alliance for Vaccines and Immunization / organisation internationale de partenariat privé – public) ont contribué à la baisse de la morbi-mortalité infantile et à l'éradication ou au contrôle de certaines maladies infectieuses (poliomyélite, rougeole, hépatite B, méningites…). Chaque pays est responsable de son calendrier vaccinal et doit l'adapter à l'évolution de son épidémiologie loco-régionale et nationale. L'émergence d'une épidémie ne doit pas faire négliger le maintien des vaccinations standards.

Le plan 2030 d'immunisation dans le monde rappelle les fondamentaux d'une couverture vaccinale universelle visant l'équité et l'autonomie, au fil de la vie donc à tout âge, au masculin-féminin et selon les ressources locales (figure 6).

Figure 6. Les sept priorités stratégiques du Programme pour la vaccination à l'horizon 2030
(https://www.immunizationagenda2030.org/images/documents/BLS20116_IA_Visula-ID-DesignLayout_FR_WEB.pdf)



1.5. Politique vaccinale

- Chaque Etat précise le calendrier vaccinal qu'il juge en mesure d'appliquer.
- La pratique des vaccinations est confiée aux équipes agréées. Les professionnels de santé ne doivent pas prendre d'initiative personnelle intempestive quant aux vaccinations régies par les recommandations nationales.
- Pour assurer l'application de la politique vaccinale, les efforts doivent être bien répartis et durables de manière à assurer une couverture vaccinale homogène.
- Les campagnes de rattrapage vaccinal doivent être constamment adaptées aux données épidémiologiques nationales.

Si la cible des PEV fut initialement basée sur la protection de la mère et de l'enfant, la vaccination de l'adulte devient une priorité mondiale. La responsabilité des adultes et leur bonne acceptabilité des vaccinations contribuent à la protection du plus grand nombre d'entre nous y compris les plus exposés (personnes âgés, malades chroniques et/ou fragilisés par certains traitements). Le devoir d'adhérer à la vaccination est une responsabilité individuelle

pour préserver la santé de l'autre. En 2021, la santé et l'économie mondiale nécessite l'impérative équité vaccinale contre le SARS-CoV-2 pour contrôler le réservoir viral circulant.

CONVAINCRE ou CONTRAINDRE un adulte à se faire vacciner engage autant la responsabilité médicale que politique et civile. Les efforts de sensibilisation, d'éducation, de communication et d'accès à la vaccination devraient éviter la contrainte. L'obligation vaccinale du soignant oppose des droits jugés minimes à des devoirs ressentis pesants. En matière de politique vaccinale, aucune décision n'est facile mais il faut tout faire pour protéger la population et les plus vulnérables. Chaque personne hésitante pour se vacciner a au moins un parent ou un ami de son entourage à protéger en plus de lui-même. L'objectif d'une CV optimale, engage la responsabilité de tous les dirigeants et de tous les acteurs de santé pour contrôler une bouffée épidémique ou une pandémie.

1.6. Vaccination des voyageurs

Le voyageur a le devoir de s'enquérir des exigences préventives du pays de destination. Le règlement sanitaire international régule l'obligation vaccinale pour le contrôle ou le maintien de l'éradication d'une épidémie (cf. chapitre spécifique). En 2021, le voyage vers bon nombre de destinations a imposé la preuve vaccinale contre la Covid-19 (vaccins reconnus par l'OMS), faisant ainsi augmenter l'acceptabilité des plus hésitants. La traçabilité connectée ou sur papier du vaccin Covid-19, quelque soit la provenance ou la destination du voyageur a fait, rouvrir des frontières, lever des quarantaines et renforcer les mesures préventives universelles (masques, distanciations, hygiène des mains…).

Le droit à la liberté de circulation sociale passe donc par le devoir de se faire vacciner contre les maladies du pays à visiter (tuberculose, fièvre jaune, méningites…) mais aussi contre celles que le voyageur pourrait diffuser (rougeole, grippes, SARS-CoV-2…). La responsabilité d'une prévention à double sens incombe à chaque voyageur et à toute autorité pour éviter toute incubation éventuelle de variants épidémiques (tableau 4).

- Les vaccinations contre la fièvre jaune (FJ) et les méningites à méningocoques ACYW135 (pèlerinage à la Mecque) se font dans un Centre de Vaccination Internationale (CVI) agréé avec la délivrance d'un carnet international : carnet jaune OMS (voir les chapitres « Arboviroses » et « Méningites »).
- La vaccination des personnes âgées contre la FJ est à réserver aux voyages en zone de risque réel de FJ. Des études récentes ont confirmé la longue persistance des anticorps protecteurs après une seule dose de VVA amaril assurant une protection à vie.
- Les vaccins peuvent être administrés de façon concomitentes dans des sites différentes du deltoïde pour l'adulte et de la face antéroexterne du quadriceps pour l'enfant de moins de 2 ans.

Tableau 4. Vaccins du voyageur

Vaccin	Schéma initial	Durée de protection	Principales indications
Fièvre jaune	J0	De J10 à 10 ans voir à vie après primo-vaccination Protection immédiate si revaccination	Zones d'endémies de FJ Contre-indications : immunodépression grossesse, enfants < 6 mois, allergie à l'œuf
Hépatite B	J0 M1 M6 ou M12 départ imminent J0-J7-J21 et M12 (adulte)	À vie Ac antiHBs si exposition our rappel éventuel	Longs séjours en zone de forte prévalence du VHB Sujet à risque d'exposition (sang/sexe)
Hépatite A	J0 et M6 ou M12	À vie après 2 injections	Indication universelle
Typhoïde	1 injection	2 à 3 ans selon l'exposition	Exposition au péril fécal Vaccin efficace à 70 % sur *Salmonella typhi*

Tableau 4. Vaccins du voyageur			
Méningocoques A , B, C, Y et W135	une dose pour meningococoques A-C-Y-W135 et indication particulière de 2 doses pour le méningo B	3 à 5 ans Revaccination si indication	Zones à risque d'exposition et de grands rassemblements (péterinage à la Mecque)
DTP ou DTPCa	1 injection	10 à 20 ans selon l'age	Vaccination « universelle »
Encéphalite japonaise	J0 et J28 pour le vaccin cellulaire inactivé	Tous les 5 ans après un rappel à M12 et si exposition	Séjour rural prolongé en zone d'endémie
Rage	Primovaccination J0-J7-J21ou J28	Pas de rappel systématique 1-2 doses en post exposition (72H)	Jeunes enfants, forte exposition prolongée
Choléra *per os*	> 6 ans : J0 et J7 2-6 ans : J0-J7-J14	Environ 6 mois à 2 ans Rappel > 6 ans : 1 dose dans les 2 ans Rappel 2-6 ans : 1 dose dans les 6 mois	Personnels d'ONG en contact potentiel avec des cholériques Séjour en zone d'épidémie Efficace seulement contre *V. cholerae* O1
Grippe (vaccin hémisphère Sud ou Nord et Sud)	1 injection à partir de 6 mois	± 1 an	Groupes à risque de grippe sévère Accompagnants de personnes à risque
BCG intra dermique	une dose en intradermique	± à vie mais diminution de la protection avec l'âge	Long séjour de personne non vaccinée en zone de forte prévalence de tuberculose notamment pour les enfants
SARS-CoV-2	2 doses puis une dose de rappel 5 mois après	> 6-12 mois	Situation épidémique (pass sanitaire !)

2. Séroprotection en pré- et post-exposition

2.1. Sérums et immunoglobulines

- La **sérothérapie anti-infectieuse** consiste à utiliser le sérum d'un individu (homme ou animal) immunisé contre une infection pour traiter un sujet infecté par cette même infection. Les immunoglobulines en sont les protéines effectives : le titre des **immunoglobulines** spécifiques peut être dosé permettant d'en estimer l'efficacité.
- Les sérums et immunoglobulines anti-infectieux sont à différencier des sérums et des fractions immunologiques antivenimeux préparés spécifiquement pour le traitement de sujets qui ont été mordus par les serpents dangereux propres à chaque région (voir le chapitre « Envenimations »).
- La **séroprévention** consiste à utiliser ces produits pour protéger des sujets non immuns exposés à une infection particulièrement menaçante, en prenant de vitesse l'incubation de la maladie. L'efficacité protectrice est fonction de la quantité d'immunoglobulines spécifiques présentes dans le sérum et de sa précocité d'administration.

En pré-exposition, les immunoglobulines (Ig) spécifiques sont, de nos jours, avantageusement remplacées par une vaccination préventive précocement efficace en adoptant les procédures vaccinales accélérées.

En post-exposition, l'association des Ig de synthèse à la vaccination reste l'indication principale au décours d'un haut risque de contamination rabique, tétanique, d'hépatite B … L'indication préventive isolée ou associée au vaccin en post-exposition immédiate est retenue après une évaluation fine des circonstances exposantes (tableau 5).

Les anticorps monoclonaux bloquants les récepteurs clés des agents infectieux sont en vogue et devraient d'ores et déjà remplacer la sérothérapie spécifique d'origine humaine qui se heurte aux soucis d'approvisionnement et de coût (purification, conservation des Ig, traçabilité réservée aux équipes spécialisées).

Tableau 5. Principales indications des Ig spécifiques

Qui ?	Quand ?	Comment ?
Exposition hépatite B		
Nouveau-né de mère HBs +	Dès la naissance	1 dose vaccin + Ig spécifiques puis 1 dose de vaccin à M1 et à M6
	Si Prématuré ou poids < 2 kg	1 dose de vaccin + Ig puis 1 dose de vaccin à M1-M2 et M6
Non vacciné ou non répondeur	Dans les 72h post-exposition à haut risque*	Ig ou Ig VHB + vaccin si non vacciné
*groupe à haut risque de VHB + : partenaires sexuels multiples, pays forte prévalence VHB > 2 %, UDIV et circonstances de viol, d'ulcération génitale ou d'IST associée chez la victime		
Exposition rabique		
Voyageur en zone d'enzootie	Protégé 15 jours après le cycle vaccinal	Pré-voyage : 3 doses J0-J7-J21ou J28 pas de rappel ni de contrôle sérologique
Exposé non vacciné	Le lavage immédiat de la plaie est essentiel puis vaccin dans les 72h	4 voire 5 doses de vaccin + Ig spécifiques soit 2 doses à J0 puis 1 à J3 puis 1 à J7 en intradermique (protocole OMS)
Exposé vacciné	Dans les 72h	2 doses de vaccin à J0 et à J3 Professionnel exposé : rappel / taux d'Ac
Exposition tétanique		
Personne non ou mal vaccinée (nombre de doses de vaccins antérieurs > 6)	En post blessure et le plus rapidement selon la profondeur et la souillure tellurique	Lavage – parage de plaie (Ac possible) TDR + et blessure propre superficielle : pas d'Ig et rappel vaccinal si besoin Si plaie profonde et souillée de terre : 250 UI d'Ig spécifiques en IM + vaccin
Avortement septique	Prévenir tétanos néonatal	Ig spécifiques en IM + vaccin antitétanique

2.2. Applications

- La sérothérapie, réalisée par voie IM est d'usage de plus en plus réduit. Des indications persistent encore dans le traitement de la diphtérie, du tétanos (voir chapitres correspondants).
- La séroprévention du tétanos chez un blessé se fait par l'administration IM de sérum équin ou d'immunoglobulines équines à raison de 1 500 UI ou d'immunoglobulines humaines antitétaniques à raison de 250 UI (x 2 chez les sujets atteints de blessures à haut risque tétanigène qui n'ont jamais été vaccinés). Cette immunoprévention doit être précédée de l'inoculation du vaccin antitétanique, en un autre point du corps, à distance du site d'injection du sérum ou des immunoglobulines. Pour la prévention du tétanos néonatal chez les nouveaux-nés de mère non vaccinée, la dose est de 750 UI.

- La séroprévention de la rage lors de blessures à haut risque (visage) provoquées par un animal enragé, suspect ou disparu se fait par l'administration la plus précoce possible d'immunoglobulines antirabiques (20 UI/kg pour les immunoglobulines humaines).
- Les immunoglobulines humaines sont également indiquées chez des sujets non immunisés exposés à des infections graves pour eux pour des raisons circonstancielles :
  - prévention de la rougeole par immunoglobulines polyvalentes (IV ou IM) pour la protection des enfants (avant l'âge de 6 mois), des femmes enceintes et des immunodéprimés ;
  - prévention de l'hépatite B par immunoglobulines spécifiques (conjointement à la vaccination) chez les nouveaux-nés de mère porteuses d'antigène HBs.
  - prévention de la varicelle par immunoglobulines spécifiques pour les immunodéprimés ;
- La prévention de l'hépatite A se fait maintenant par la vaccination qui, même après exposition, semble apporter une réduction du risque suffisante.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/fr

https://www.gavi.org/fr (site de l'Alliance mondiale pour les vaccins : GAVI Alliance)

https://iffim.org (The International Finance Facility for immunisation)

https://www.who.int/fr/publications/m/item/vaccination-requirements-and-recommendations-for-international-travelers-and-malaria-situation-per-country-2019-edition

https://www.cdc.gov/

https://www.ecdc.europa.eu/en

https://www.has-sante.fr/

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311240/9789242508253-fre.pdf?ua=1

https://www.who.int/data/immunization

https://www.who.int/immunization/documents/IIP_Module2_fr.pdf

https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/resources/VaccineStability_FR.pdf?ua=1

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311240/9789242508253-fre.pdf?ua=1

https://www.gavi.org/fr

Fièvre aiguë. Examen clinique en infectiologie tropicale

La fièvre est le maître-symptôme de la pathologie infectieuse. Elle peut cependant être absente dans certaines infections notamment toxiniques (tétanos…) ou localisées et chroniques (ostéite…) ou encore à la phase initiale d'un choc septique. À l'opposé, elle peut être présente dans diverses pathologies non infectieuses (néoplasies, vascularites, maladies thrombo-emboliques…).

Les fièvres aiguës sont, par opposition aux fièvres prolongées, d'une durée inférieure à 3 semaines. Dans l'immense majorité des cas où la durée n'excède pas 5 jours, la fièvre est d'origine infectieuse.

1. Vérifier la réalité de la fièvre

La température normale est inférieure à 37,5 °C au réveil et à 37,8 °C au coucher. Les risques d'ulcération thermométrique lors de la prise de la température rectale sont évités par la prise de température axillaire, sub-linguale, tympanique ou frontale : il faut alors ajouter 0,5 °C aux chiffres lus sur le thermomètre.

La température doit être prise le matin au réveil ou après 20 minutes de repos, si possible dans une pièce relativement fraîche, chez un sujet dévêtu. Elle peut s'élever, le plus souvent en dessous de 38,5 °C, dans certaines situations : enfant trop couvert, température extérieure excessive, déshydratation, effort physique intense et/ou prolongé. Il s'agit alors d'une hyperthermie liée à un trouble de la thermorégulation. La température revient à la normale spontanément en supprimant le(s) facteur(s) responsable(s) de l'hyperthermie.

Il est de bonne règle de vérifier soi-même la température pour ne pas se laisser abuser par des fièvres factices (pathomimie).

2. Rechercher des éléments imposant une prise en charge urgente (tableaux 1 et 2)

Tableau 1. Signes cliniques imposant une prise en charge urgente

Signes de gravité	Diagnostics à redouter	Hospitalisation pour
Fréq. respiratoire > 24/min Fréq. cardiaque > 120/min TA systolique < 80 mmHg Marbrures cutanées, extrémités froides, oligurie	Sepsis, choc septique Déshydratation aiguë	Remplissage, oxygénothérapie, antibiothérapie probabiliste (voir le chapitre « Syndromes septiques et choc septique ») Réhydratation (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »)
Purpura	Méningococcémie Fièvre hémorragique	Hémocultures, isolement, antibiothérapie (voir chapitres « Méningites » et « Fièvres hémorragiques virales »)
Troubles neurologiques	Neuropaludisme Méningo-encéphalite	Frottis, goutte épaisse, TDR ; PL, scanner cérébral (voir les chapitres « Paludisme » et « Méningo-encéphalites »)
Douleurs abdominales	Appendicite, péritonite	Avis chirurgical (voir le chapitre « Douleurs abdominales fébriles »)

Tableau 1. Signes cliniques imposant une prise en charge urgente		
Signes de gravité	**Diagnostics à redouter**	**Hospitalisation pour**
Œdème douloureux d'un membre ou du cou	Dermo-hypodermite (fasciite) nécrosante	Avis chirurgical pour incision de décharge ± excision (voir le chapitre « Infections bactériennes de la peau, des tissus mous… »)
Valvulopathie, souffle cardiaque	Endocardite (sub)aiguë	Hémocultures, échocardiographie, antibiothérapie (voir le chapitre « Endocardites infectieuses »)

Tableau 2. Terrains imposant une prise en charge urgente		
Terrain à risque	**Diagnostics à redouter**	**Mesures d'urgence**
Nouveau-né < 28 jours (voir le chapitre « Infections néonatales »)	Streptocoque B *Listeria monocytogenes* *Escherichia coli* Paludisme	Hospitalisation pour : hémocultures, ponction lombaire Antibiothérapie probabiliste Frottis sanguin
Femme enceinte (voir le chapitre « Infection et grossesse »)	Paludisme *Listeria monocytogenes* *Escherichia coli*	Frottis sanguin Hémocultures si possible Antibiothérapie probabiliste
Asplénie	Pneumocoque Paludisme	Hémocultures si possible, puis pénicilline G ou A Frottis sanguin/goutte épaisse

3. Orientation par l'interrogatoire

L'interrogatoire d'un patient fébrile est essentiel mais souvent difficile pour des raisons linguistiques et culturelles, afin de guider le diagnostic étiologique.

3.1. Le terrain : l'hôte et son environnement

- Vaccinations (voir carnet si possible) ; antécédent de maladie immunisante : rougeole… ;
- déficit immunitaire (tableau 3) : agranulocytose, hypogammaglobulinémie, drépanocytose et autres asplénies, SIDA et autres formes de déficit de l'immunité cellulaire, éthylisme, cirrhose, diabète… ;
- prise de médicaments anti-infectieux (exemple : antibiotique, antipaludique), de médicaments aplasiants (sulfamides, chloramphénicol, noramidopyrine…) ou immunosuppresseurs (corticoïdes…) ;
- risques liés à des injections, transfusions (date, nature, matériel), à des explorations invasives ;
- risques liés à des relations sexuelles non protégées ;
- types d'alimentation (provenance, mode de conservation), d'habitation (locaux insalubres ou à l'opposé climatisés…) ;
- contage : notion de cas dans l'entourage ;
- profession à risque (éleveur, vétérinaire, boucher, égoutier…) ;
- contact avec des animaux domestiques ou sauvages (rats, gibier, chauve-souris dans des grottes) ;
- séjours à l'étranger (dates, durée même brève) ; notion d'épidémie (exemple : méningite, Ebola, typhus).

3.2. Syndrome fébrile (tableau 4)

- Fièvre : préciser au minimum la température maximale et la date d'apparition ; au mieux, la courbe thermique et les facteurs ayant pu modifier la courbe thermique : anti-infectieux, anti-inflammatoires… ;
- signes d'accompagnement : frissons, sueurs, céphalées, arthralgies, myalgies, courbatures, éruption cutanée ;
- altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, insomnie.

3.3. Syndromes de souffrance viscérale éventuellement associés au syndrome fébrile (figure 1) **:** respiratoire, cardiovasculaire, digestif, urogénital, neurologique, dermatologique, rhumatologique.

3.4. En synthèse, l'histoire de la maladie permet de reprendre la chronologie d'apparition des symptômes.

Tableau 3. Étiologie d'une fièvre selon le type de déficit immunitaire

Type de déficit immunitaire	Risques infectieux
Agranulocytose : PNN < 500/mm^3 - Iatrogène - Hémopathie	*E. coli, P. aeruginosa* Cocci à Gram+ *Candida, Aspergillus*
Déficit de type B « humoral » - A(hypo)gammaglobulinémie - Asplénie (drépanocytaire) - VIH (enfant)	Pneumocoque Plus rarement : - *H. influenzae* b, méningocoque - Salmonelle - pathogènes capsulés
Déficit de type T « cellulaire » - Iatrogène : chimiothérapie, greffes, SIDA	Mycobactéries (tuberculose++) *Listeria* *Nocardia* (voir le chapitre « Actinomycoses et nocardioses ») *Legionella* *Herpesviridae* (CMV, Herpes simplex, VZV) (voir le chapitre « Herpès ») *Toxoplasma gondii* *Leishmania* sp. (voir le chapitre « Leishmanioses ») *Pneumocystis jirovecii* *Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »)

Tableau 4. Orientation diagnostique selon l'aspect de la courbe thermique		
Appellation de la fièvre	**Description de la fièvre**	**Orientation**
Fébricule	Ne dépassant pas 38,5 °C	Tuberculose, endocardite subaiguë (voir le chapitre « Tuberculose »)
En plateau	Continue durant plusieurs jours	Fièvre typhoïde (deuxième semaine) (voir le chapitre « Fièvre typhoïde »)
Hectique (désarticulée)	Grands frissons	Bactériémie à bactérie pyogène secondaire à une pneumonie, infection urinaire, hépato-biliaire, un abcès profond Spirochétoses, leishmaniose viscérale Paludisme (voir « Syndromes septiques et choc septique », « Infections respiratoires basses », « Infections urinaires communautaires », « Ictères fébriles » et « Leptospiroses »)
Récurrentes et fièvre ondulante	Périodes fébriles de durée variable alternant avec plusieurs jours d'apyrexie	Fièvres récurrentes dues aux poux ou aux tiques : borrélioses (voir le chapitre « Fièvres récurrentes ») Brucellose (voir le chapitre « Brucellose ») Lymphomes
Intermittentes	Tous les 2 ou 3 jours	Paludisme (fièvres tierce et quarte)

4. Orientation par les signes cliniques

Les douleurs accompagnant la fièvre peuvent avoir une valeur d'orientation :
- céphalées intenses : méningite, paludisme, typhoïde, leptospirose, borréliose, rickettsiose, fièvre Q arbovirose (dengue…) ;
- arthro-myalgies : septicémie à pyogène, leptospirose, borréliose, rickettsiose, arbovirose (myalgies de la dengue, polyarthrite du Chikungunya, Ebola), paludisme ;
- éruption cutanée : voir « Fièvres éruptives ».

Une splénomégalie, une hépatomégalie, des adénopathies, des signes focaux sont autant de fils d'Ariane qui peuvent conduire au diagnostic.

Au terme de l'examen, deux situations se présentent selon que la fièvre est associée à une atteinte d'organe ou non :
- dans le premier cas, il s'agit d'une infection localisée : ORL, pneumonie, pyélonéphrite, dermohypodermite… ; l'atteinte viscérale guidera le diagnostic étiologique, la fièvre passant au deuxième plan (voir les chapitres correspondants) ;
- dans les autres cas, la fièvre est d'allure isolée ou associée à des signes d'atteinte polyviscérale témoignant d'une maladie à diffusion hématogène. La démarche de prise en charge doit alors intégrer les éléments épidémiologiques et notamment le risque de paludisme.

5. Traitement symptomatique de la fièvre de l'enfant

La fièvre de l'enfant ne représente pas, par elle-même, un danger. Après recherche de la cause, la prise en charge d'une fièvre > 38,5 °C conduit à un traitement à visée symptomatique :

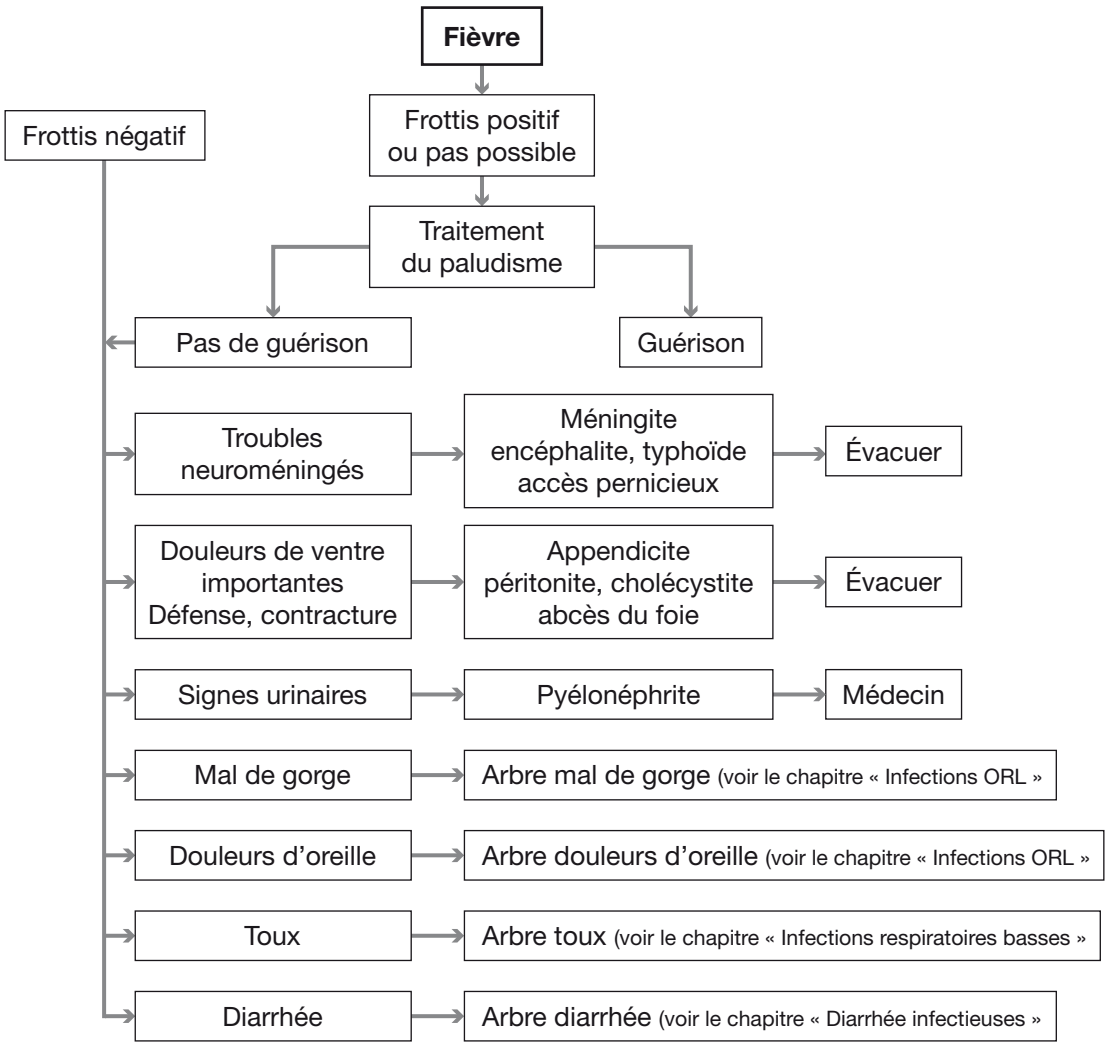
1. Éviter de couvrir l'enfant ; aérer la pièce ; faire boire le plus souvent possible, utiliser les sels de réhydratation orale (SRO).
2. Ne prescrire qu'un seul médicament antipyrétique.
3. Prescrire le médicament antipyrétique à dose efficace :
   - paracétamol : 60 mg/kg/jour en 4 ou 6 prises, sans dépasser 80 mg/kg/jour ;
   - ibuprofène : 20 à 30 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser 30 mg/kg/jour ;
   - acide acétylsalicylique : (60 mg/kg/jour en 4 ou 6 prises) n'est plus recommandé en raison d'un risque très rare mais mortel de syndrome de Reye.
4. Choisir le médicament de première intention en fonction des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi (tableau 5).

Tableau 5. Traitement symptomatique de la fièvre

	Paracétamol	AINS	Aspirine
Contre-indications	Hypersensibilité au paracétamol Insuffisance hépato-cellulaire	Hypersensibilité à l'AINS Grossesse > 24 semaines Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique, déclenché par la prise d'AINS ou de substance d'activité proche (acide acétylsalicylique) Insuffisance rénale Ulcère gastro-duodénal Insuffisance hépatique Insuffisance cardiaque sévère Lupus érythémateux disséminé (pour l'ibuprofène)	Hypersensibilité à l'aspirine Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique déclenché, par la prise de salicylés ou de substance d'activité proche (AINS) Insuffisance rénale sévère Ulcère gastro-duodénal Insuffisance hépatique sévère Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée Toute maladie ou risque hémorragique constitutionnel ou acquis Méthotrexate
Précautions particulières		À éviter en cas de varicelle Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante	À éviter en cas de viroses, en particulier, varicelle, dengue et épisodes d'allure grippale Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante

Voir : HAS-2016-prise-en-charge-de-la-fievre-chez-lenfant

Figure 1. Conduite à tenir devant une fièvre aiguë (niveau 1)



Éruptions fébriles

Les trois principales causes d'éruption fébrile sont les infections (par ordre décroissant : virales, bactériennes, parasitaires et fongiques), les allergies médicamenteuses (toxidermies) et les maladies inflammatoires systémiques.

1. Évaluation initiale et recherche de signes de gravité

L'évaluation initiale doit rechercher sans délai :

- **des signes de gravité immédiate** : signes de sepsis sévère ou de choc septique nécessitant une prise en charge en soins intensifs et une antibiothérapie en urgences ; signe de Nikolsky (décollement épidermique apparaissant lors d'une pression en peau saine : photo 1) ou présence de bulles ;

Photo 1. Signe de Nikolsky

- **un tableau de purpura fulminans** : tout malade présentant des signes infectieux associés à un purpura ne s'effaçant pas à la vitro pression, et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un antibiotique (si possible par voie IV, à défaut par IM), quel que soit son état hémodynamique. L'antibiotique à administrer en urgence est la ceftriaxone (sinon cefotaxime ou amoxicilline) à la posologie de 1 g chez l'adulte et 50 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant, sans dépasser 1 g (Référence : publication du 24 octobre 2014 de la DGS sur la prophylaxie des infections invasives à méningocoque).

Photo 2. Purpura fulminans (CFRMST)

- **une pathologie contagieuse** qui nécessite des mesures d'isolement spécifique adaptées au mode de transmission : précautions type « air » (ex : rougeole, varicelle), type « gouttelettes » (ex : méningocoque, rubéole) ou type « contact » (ex : fièvre hémorragique virale africaine). Pour tout patient suspect de Fièvre Hémorragique Virale africaine type Ebola, le patient doit être isolé en chambre seule et les précautions standard d'hygiène doivent être complétées avec les précautions complémentaires de type « air » et « contact » avec mesures de barrières renforcées, notamment port de gants systématique. Il faut aussi évaluer le risque de transmission sexuelle (ex : gonocoque, VIH, syphilis) ou materno-fœtale (ex : CMV, toxoplasmose, rubéole) et dépister les personnes exposées.

2. Interrogatoire

L'interrogatoire doit faire préciser :
- **l'histoire de la maladie** : date d'apparition de la fièvre, date d'apparition de l'éruption, signes cliniques associés, mode d'apparition (brutal ou progressif) ;
- **les expositions à risque** : prise médicamenteuse dans les 6 semaines, voyages récents, contexte épidémique, activités à risque (ex : bain en eau douce et risque de bilharziose), alimentation (ex : consommation de viande non cuite et risque de trichinellose), relation sexuelle non protégée (VIH, syphilis, gonocoque), notion de contact avec des personnes malades, contact avec des animaux ;
- **les antécédents médicaux** : immunodépression, pathologie valvulaire, antécédents infectieux et allergiques, vaccinations (rougeole, rubéole, VZV).

3. Étiologie selon le type de lésion élémentaire

L'examen clinique doit préciser la lésion élémentaire, la distribution de l'éruption, son évolution, l'existence d'intervalles de peau saine, la présence d'une atteinte muqueuse (énanthème), d'une atteinte des phanères, d'un prurit. L'examen clinique doit aussi rechercher la présence de signes généraux, d'adénopathies, d'une hépato-splénomégalie, d'arthrites, de signes neurologiques. Une liste non exhaustive d'étiologies à évoquer selon le type de lésion élémentaire est rapportée dans le tableau 1.

Tableau 1. Étiologies des éruptions fébriles selon la lésion élémentaire

Agents infectieux **Maladie**	**Macules, papules**	**Vésicules, bulles, pustules**	**Pétéchies, purpura**
Infections virales			
Arboviroses et fièvre hémorragiques virales	X	X (chikungunya)	X (dengue)
Enterovirus (echovirus, coxsackievirus)	X	X	X
Exanthème subit (HHV6)	X		
Herpès disséminé		X	
Hépatites virales A et B	X		
Mégalérythème épidémique (Parvovirus B19)	X		
Poxviroses : Monkeypox, variole, *eczema vaccinatum*	X	X	
Primo-infection EBV	X		X
Primo-infection VIH	X		
Rougeole, rubéole	X		
Varicelle et zona disséminé		X	
Infections bactériennes			
Angiomatose bacillaire (*Bartonella quintana* et *B. henselae*) (SIDA)	X		
Capnocytophaga canimorsus (après morsure animale)	X		X
Endocardite	X		X
Épidermolyse staphylococcique aiguë	X	X	
Haverhilliose (morsure de rat ; *Streptobacillus moniliformis*)	X		
Infections invasives à méningocoque	X		X
Gonococcémie	X	X (pustules)	X
Leptospirose	X		
Rickettsioses	X	X (*R. africae*)	X
Scarlatine	X		
Sodoku (morsure de rat ; *Spirillum minus*)	X		X
Syphilis secondaire	X		
Choc toxique staphylococcique ou streptococcique (TSS)	X		
Typhoïde (*Salmonella typhi*)	X		
Vibrio vulnificus		X (bulles hémorragiques)	

Tableau 1. Étiologies des éruptions fébriles selon la lésion élémentaire

Agents infectieux Maladie	Macules, papules	Vésicules, bulles, pustules	Pétéchies, purpura
Infections parasitaires			
Helminthoses invasives	X		
Trichinellose	X		
Trypanosomose africaine (trypanides)	X		
Toxoplasmose aiguë	X		
Infections fongiques			
Candidose cutanéo-systémique	X	X (pustules)	
Cryptococcose disséminée	X	X (pustules)	
Histoplasmose disséminée	X	X (pustules)	
Causes non infectieuses			
Toxidermies	X	X (toxidermies sévères, PEAG*)	X
Vascularites	X		X

* PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée

NB : l'ordre d'apparition des pathologies est alphabétique et ne tient pas compte de l'incidence de chaque pathologie qui peut varier d'une région à l'autre.

3.1. Les exanthèmes maculo-papuleux

Les macules sont des lésions cutanées planes non palpables ; les papules sont des lésions cutanées palpables, surélevées par rapport au plan de la peau (photo 3). Les exanthèmes maculopapuleux orientent en premier lieu vers une étiologie infectieuse (le plus souvent virale) ou médicamenteuse. Les principaux caractères distinctifs entre une étiologie virale et médicamenteuse sont rapportés dans le tableau 2.

Photo 3. Éruption maculo-papuleuse morbilliforme

Parmi les étiologies bactériennes, les rickettsioses sont une cause fréquente d'exanthèmes fébriles. L'éruption est le plus souvent maculopapuleuse mais une éruption vésiculeuse peut être observée avec *Rickettsia africae*. La notion de séjour en Afrique sub-saharienne et la mise en évidence d'une escarre d'inoculation sont des arguments en faveur du diagnostic.

Au cours des infections parasitaires, des éruptions urticariennes peuvent être observées avec les helminthoses à la phase invasive de migration tissulaire (bilharziose, anguillulose, trichinellose…). Une hyperéosinophilie est présente lors des phases de migration tissulaire. Pour la trypanosomose africaine en phase lymphatico-sanguine les signes cutanés caractéristiques sont le trypanome (lésion d'inoculation, lésion papuleuse érythémateuse évoluant vers une ulcération) et les trypanides (placards érythémateux polycycliques du tronc et de la racine des membres).

Les exanthèmes fébriles d'origine fongique sont observés chez des patients immunodéprimés et sont associés à des atteintes viscérales. Au cours de la cryptococcose, de la talaromycose et de l'histoplasmose, on peut observer des lésions papuleuses ou nodulaires avec une ombilication centrale, ressemblant à des lésions de *molluscum contagiosum*, et une évolution ulcéro-crouteuse et nécrotique. Les candidoses cutanéo-systémiques peuvent s'observer chez les patients en aplasie et chez les toxicomanes intra-veineux (folliculites).

Une étiologie médicamenteuse doit systématiquement être évoquée devant un exanthème maculo-papuleux et une prise médicamenteuse dans les 3 semaines précédentes (jusqu'à 6 semaines pour les syndromes d'hypersensibilité). Les signes de gravité cliniques suivants doivent être recherchés systématiquement : altération de l'état général, étendue des lésions cutanées, survenue de lésions muqueuses, décollement cutané avec signe de Nikolsky. On recherchera aussi une hyperéosinophilie, une insuffisance rénale, une cytolyse hépatique. Dans ce contexte, un avis dermatologique doit être demandé sans délai dans l'hypothèse d'une toxidermie grave avec mise en jeu du pronostic vital (syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell : photo 4 ; DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Photo 4. Syndrome de Lyell
(M. Develoux, Parasitologie-mycologie, CHU Saint Antoine, Paris)

Pour finir, il faut aussi savoir évoquer une dermatose inflammatoire comme une maladie de Still, un lupus, une dermatose neutrophilique (syndrome de Sweet) ou une dermatomyosite.

Tableau 2. Éléments en faveur d'une étiologie virale ou médicamenteuse			
Exanthèmes fébriles maculo-papuleux	**Contexte épidémiologique**	**Signes cliniques**	**Biologie**
Étiologie virale	Notion de contage, épidémie, jeune âge et absence de vaccination	Enanthème, signes généraux, prodromes d'allure grippale (arthralgies, myalgies, céphalées), signes ORL, respiratoires ou digestifs associés	Lymphopénie, syndrome mononucléosique, thrombopénie, élévation modérée de la CRP
Étiologie médicamenteuse	Prise médicamenteuse (nouvelle ou réintroduction)	Absence d'énanthème et de fièvre dans les formes non graves	Hyperéosinophilie

3.2. Les éruptions vésiculeuses, pustuleuses ou bulleuses

La vésicule se caractérise par une élevure circonscrite de la peau contenant un liquide clair (photo 5), contrairement à la pustule qui contient un exsudat purulent (photo 6). La bulle est une lésion de diamètre supérieur à 5 mm. Les causes infectieuses sont avant tout virales. Parmi les arboviroses, il faut noter la survenue possible d'une éruption vésiculo-bulleuse au cours du chikungunya, en particulier chez l'enfant. Les causes bactériennes sont plus rares : lésions pustuleuses au cours d'une gonococcémie (avec présence de lésions purpuriques et ténosynovites), bulles hémorragiques lors des infections à *Vibrio vulnificus* (après ingestion de fruit de mer ou contamination d'une plaie par de l'eau de mer), lésions vésiculeuses lors des rickettioses à *Rickettsia africae*, bulles à toit fripé associé à des décollements étendus dans l'épidermolyse staphylococcique aiguë.

Photo 5. Éruption vésiculeuse de la varicelle

Photo 6. Éruption pustuleuse du monkey pox

3.3. Les éruptions purpuriques

Les lésions purpuriques sont dues à du sang extravasé dans le derme ; elles ne s'effacent pas à la vitropression. Le purpura est dit pétéchial (éléments punctiformes et lenticulaires) ecchymotique (nappes de larges dimensions, à contour géographique), ou nécrotique de couleur rouge pourpre secondairement brunâtre (photo 2).

La numération des plaquettes est toujours nécessaire afin d'identifier un pupura thombopénique. Tout purpura fébrile et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 mm doit faire évoquer un purpura fulminans.

Les purpura sont d'origine vasculaire, inconstamment fébriles et prédominent aux membres inférieurs : purpura rhumatoïde, dysglobulinémies, vascularites…

3.4. Erythèmes diffus

Une éruption érythémateuse diffuse, en nappe sans intervalle de peau saine, fébrile doit faire évoquer le diagnostic d'arboviroses (photo 7), de choc toxique staphylococcique ou streptococcique, une épidermolyse staphylococcique aiguë (SSSS pour Staphylococcal Scaled Skin Syndrome), une scarlatine, une toxidermie grave (syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell), ou un syndrome de Kawasaki.

Photo 7. Érythème diffus dengue-like

3.5. Érythèmes noueux (tableau 3 et photo 8)

Tableau 3. Sémiologie et principales causes des érythèmes noueux

- Nodosités érythémateuses dermo-hypodermiques, douloureuses, de taille variable
- Siégeant surtout au niveau des membres (face d'extension ++)
- Évoluant comme des ecchymoses, en plusieurs poussées ; association fréquente à des arthralgies/arthrites
- Durant au moins 15 jours, ne suppurant pas, disparaissant sans séquelles

Infections	Maladies inflammatoires	Médicaments	Divers
Primo-infection tuberculeuse Streptococcies Yersiniose Réaction lépromateuse Bartonellose Mycobactéries atypiques Chlamydioses Histoplasmose	Sarcoïdose Behçet Crohn, RCH Lupus	Sulfamides ß-lactamines Salicylés Thiazidiques Œstro-progestatifs	Leucémie lymphoïde Lymphome

Photo 8. Érythème noueux des membres inférieurs

4. Bilan paraclinique

Le bilan doit être adapté au contexte épidémiologique et à la présentation clinique. S'il est difficile d'établir un bilan type, on peut proposer les examens suivants en l'absence d'orientation étiologique évidente :

- **numération formule sanguine** : la lymphopénie et la thrombopénie sont en faveur d'une origine virale ; l'hyperéosinophilie en faveur d'une helminthose en phase d'invasion ou d'une allergie médicamenteuse. Le syndrome mononucléosique doit faire évoquer une primo-infection à EBV, VIH, CMV, HHV-6, plus rarement à toxoplasme ;
- **hémocultures** répétées ;
- **prélèvements cutanés** : prélèvements pour analyses bactériologiques, virologiques ou fongiques selon la présentation. Recherche de tréponèmes au microscope à fond noir si éruption associée à un chancre syphilitique. L'écouvillonnage des plaies pour réalisation d'une culture bactériologique standard ne doit pas être systématique ;
- **biopsie cutanée** : chez le patient immunodéprimé, la présentation clinique et l'agent infectieux responsable peuvent être atypiques. La biopsie doit être adressée aux différents laboratoires pour analyse histologique avec colorations spécifiques et pour identification microbiologique avec recherche de champignons, bactéries et mycobactéries ;
- **sérologies orientées par le contexte** géographique et épidémique : arboviroses (diagnostic par PCR dans la première semaine des symptômes) ; viroses du groupe *Herpesviridae* ; rougeole, rubéole chez le sujet non vacciné ; VIH et sérologie syphilis (TPHA-VDRL) à discuter systématiquement ; ASLO si suspicion d'infection streptococcique ;
- **bilan parasitologique** : l'examen parasitologique des selles (EPS) n'est pas contributif à la phase invasive d'une helminthose. En cas de forte suspicion, les sérologies parasitaires négatives devront être re-prescrites à distance afin de mettre en évidence une séroconversion.

5. Prise en charge thérapeutique

Selon le contexte et la pathologie suspectée, les mesures suivantes peuvent être recommandées :

- perfusion pour expansion volémique associées aux mesures de réanimation si signes de sepsis et hydratation si décollements cutanés ;
- **traitement antibiotique** sans attendre le résultat des examens complémentaires, si suspicion d'infection bactérienne : céphalosporine de 3e génération par voie IV si purpura fébrile, doxycycline si suspicion de rickettsiose, antibiothérapie active contre les streptocoques et staphylocoques si suspicion d'infection systémique à ces bactéries. Arrêt d'un (des) médicament(s) suspect(s) si une toxidermie est évoquée ;
- **corticothérapie par voie générale** à discuter dans certaines indications parasitaires (bilharziose à la phase invasive, trichinellose) ou corticothérapie locale au cours d'une allergie médicamenteuse après avis dermatologique ;
- **mesures associées** : isolement en cas de pathologie contagieuse, éviction scolaire et précaution vis à vis des femmes enceintes non immunisées (ex : varicelle, rougeole, rubéole), contre-indication définitive à un médicament en cas de toxidermie sévère.

Syndromes septiques et choc septique

Le diagnostic et la prise en charge du choc septique est une **URGENCE médicale** et parfois **chirurgicale**. Sous les tropiques, le sous équipement des centres de soins délocalisés peut être responsable d'un retard de prise en charge et d'un impact sur le pronostic. Dans ce chapitre, seul sera abordé l'étiologie bactérienne du sepsis. Le cas du paludisme grave, qui doit toujours être évoqué en zone d'endémie, ne sera pas abordé.

1. Définitions

Il faut distinguer 3 entités différentes (tableau 1) :
- le SRIS qui correspond à la réponse inflammatoire systémique de l'organisme
- le sepsis qui représente le SRIS suite à une agression par un agent infectieux
- le choc septique qui est la manifestation la plus sévère d'un sepsis se traduisant par une dysoxie tissulaire et responsable d'une mortalité > 40 %.

Tableau 1. Définition du SRIS et des états septiques

Le **syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)** est une réponse inflammatoire systémique de l'organisme à une agression infectieuse ou non infectieuse se manifestant par au moins deux des signes suivants :
- température > 38,3 °C ou < 36 °C
- fréquence cardiaque > 90/min
- fréquence respiratoire > 20/min (ou $PaCO_2$ < 32 mmHg)
- leucocytose > 12 ou < 4 G/L ou présence de > 10 % de formes immatures

Sepsis : syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) de l'organisme à une agression par un agent infectieux bactérien, viral, fongique ou parasitaire.

Il est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital causée par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection.

Une dysfonction d'organe peut être identifiée comme un changement récent du score SOFA ≥ 2 points secondaire à l'infection (**tableau 2**).

Le choc septique est défini comme un sepsis avec des anomalies circulatoires et cellulaires/métaboliques suffisamment profondes pour augmenter considérablement la mortalité.

Les patients en état de choc septique peuvent être identifiés avec une association de sepsis avec (1) une hypotension artérielle persistante nécessitant l'administration de vasopresseurs pour maintenir la pression artérielle moyenne (PAM) à 65 mm Hg et (2) un taux de lactates sériques > 2 mmol/L (18 mg/dL) malgré une correction adéquate de la volémie.

Tableau 2. Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
Respiration PaO_2/FiO_2	> 400	301-400	201-300	101-200 avec assistance respiratoire	≤ 100 avec assistance respiratoire
Coagulation Plaquettes x $10^3/mm^3$	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20

Tableau 2. Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)					
Foie Bilirubine, umol/L - (mmol/L)	< 1.2 (<20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102+204)	> 12.0 (> 204)
Cardiovasculaire Hypotension	PAM > 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine* < 5 ou dobutamine*	Dopamine* > 5 ou adrénaline* ≤ 0.1 ou noradrénaline* ≤ 0.1	Dopamine* > 15 ou adrénaline* > 0.1 ou noradrénaline* > 0.1
Système nerveux central Glasgow Score	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal Créatinine,mg/dL (µmol/L) ou diurèse	< 1.2 (< 110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) ou < 500 mL/jour	> 5.0 (> 440) ou < 200 mL/jour

2. Reconnaître l'origine septique du choc

Le caractère septique du choc est rapidement présumé sur des éléments :
- **cliniques** : contexte infectieux avec frissons et hyperthermie (parfois remplacée par une hypothermie) ;
- **biologiques** : CRP élevée (souvent en retard par rapport à la clinique), hyperleucocytose franche (parfois leucopénie et thrombopénie) ;
- **absence d'argument en faveur d'une autre origine du choc** (tableau 3).

La positivité des cultures microbiologiques (sang, urine, expectoration…) est le seul élément permettant d'apporter la preuve de l'origine bactérienne du choc.

Tableau 3. Arguments en faveur d'un état de choc d'origine non-infectieuse
Choc cardiogénique : - signes d'insuffisance cardiaque gauche (œdème aigu pulmonaire), droite (turgescence des jugulaires, hépatalgie) ou globale, - douleur thoracique, phlébite, embolie pulmonaire, trouble du rythme cardiaque, - cardiopathie sous-jacente connue.
Choc hypovolémique : signes de déshydratation (pli cutané, sensation de soif), diarrhée, vomissements, brûlures cutanées.
Choc hémorragique : pâleur conjonctivale, hémorragie extériorisée
Choc anaphylactique : circonstance déclenchante (piqûre d'insecte, prise médicamenteuse), éruption cutanée diffuse, urticaire, œdème de Quincke, terrain allergique connu.

3. Gestes à faire en urgence

3.1. Au niveau du centre de santé communautaire (niveau 1)

La recherche de paludisme en zone d'endémie reste systématique. Mise en place d'une voie veineuse si possible avec remplissage vasculaire par cristalloïdes, début de l'antibiothérapie et évacuation.

3.2. Au niveau du secteur de santé de district (niveau 2)

- pose d'une voie d'abord veineuse de bon calibre ;
- remplissage par cristalloïdes (sérum salé isotonique ou Ringer lactate) (tableau 5) qui doit entrainer la correction de l'hypotension artérielle et une reprise de la diurèse, sinon il faut rapidement déclencher l'évacuation sur l'hôpital de proximité (niveau 3) ;
- dans la mesure du possible : oxygénothérapie nasale ou au masque à haute concentration pour un objectif de saturation périphérique en O2 ≥ 95 %.

3.3. Au niveau hospitalier (niveau 3)

- pose de deux grosses voies d'abord veineuses et perfusion de cristalloïdes ;
- administration d'oxygène pour un objectif de saturation périphérique en O2 ≥ 95 % ;
- mise en place d'une sonde urinaire (surveillance de la diurèse horaire = critère majeur de surveillance de l'efficacité du traitement) ;
- -pose d'une voie veineuse centrale, si possible, en cas de recours aux traitements vasopresseurs
- ventilation mécanique artificielle après intubation en cas de de détresse respiratoire (cyanose, polypnée, tirage) ou signes d'épuisement respiratoire (sueurs, diminution de l'amplitude des inspirations, bradypnée) ;
- réalisation d'un bilan paraclinique minimal à des fins diagnostiques et d'évaluation du retentissement viscéral (tableau 4).

Tableau 4. Examens paracliniques à réaliser en cas de sepsis ou de choc septique

- Hémogramme
- Frottis sanguin pour la recherche d'hématozoaires
- TP, TCA, fibrinogène
- CRP
- Na^+, K^+, urée, créatinine, Ca^{2+}, glycémie, $HCO3^-$
- TGO, TGP, γ-GT, PAL, bilirubine totale et conjuguée
- Gaz du sang artériel, lactates artériels
- Prélèvements bactériologiques à réaliser si possible avant le démarrage de l'antibiothérapie (sans la retarder de plus de 45 min) : hémocultures, ECBU, prélèvement respiratoire, ponctions… selon le point d'appel clinique
- Examen radiographique selon le contexte clinique (radiographie du thorax, échographie abdominale, scanner…)

4. Prise en charge du choc septique

- La prise en charge du choc septique est une urgence médicale et parfois chirurgicale.
- Elle est basée sur :
- la correction de l'état hémodynamique (donc de la perfusion tissulaire),
- une antibiothérapie urgente adaptée au site présumé de l'infection et au risque d'infection à des bactéries multirésistantes.
- une chirurgie urgente et un retrait des dispositifs endovasculaires suspects (visant à réduire l'inoculum bactérien)

4.1. Correction de l'état hémodynamique

Remplissage vasculaire et catécholamines (**tableau 5**).

Si le remplissage vasculaire ne permet pas la restauration de la pression artérielle en moins d'une heure, les catécholamines doivent être utilisées. L'utilisation précoce de ces agents vasopresseurs permet de limiter la survenue de défaillances viscérales.

La noradrénaline est la catécholamine de choix, elle doit être utilisée en première intention.

Tableau 5. Prise en charge d'un état de choc à l'échelon hospitalier (niveau 3)
Expansion volémique : l'utilisation de cristalloïdes balancés (Ringer lactate) est privilégiée en première intention par bolus de 500 mL à 1.000 mL chez l'adulte ou 15 à 20 mL/kg de poids idéal chez l'enfant. Un volume de remplissage de 30 mL/kg sur les 3 premières heures de traitement du choc est généralement recommandé pour corriger l'hypotension artérielle et les signes d'hypoperfusion tissulaire. **Noradrénaline** : utilisée en cas d'échec du remplissage vasculaire seul. L'objectif est de restaurer une PAM ≥ 65 mmHg. **Transfert en réanimation**

4.2. Antibiothérapie

L'antibiothérapie doit être **urgente, bactéricide et administrée par voie parentérale**.

Le choix d'une antibiothérapie probabiliste sera en fonction des éléments cliniques et épidémiologiques, associés à l'évaluation des co-morbidités (diabète, cirrhose, asplénie…) et du risque de portage de bactéries multirésistantes (antibiothérapie récente, hospitalisation récente, vie en institution…) (tableaux 6 et 7).

Les **β-lactamines** sont privilégiées en première intention. Elles seront administrées par voie parentérale, après un bolus initial permettant d'atteindre rapidement des concentrations bactéricides suivi d'un entretien en perfusion continue ou prolongée.

Une **bithérapie** par association d'un aminoside ne se justifie qu'en cas de risque élevé d'infection à bacille à Gram négatif multirésistant.

La **posologie** habituelle des β-lactamines doit être augmentée pour atteindre des concentrations plasmatiques bactéricides.

Une **réévaluation** antibiotique à 48 et 72h doit être réalisée dès la réception des données microbiologiques.

La couverture empirique du *Staphyloccocus aureus* résistant à la méticilline n'est justifiée que chez les patients à risque élevé de portage.

Tableau 6. Pari microbiologique selon le diagnostic clinique

Situation clinique	Germe(s)
Infection urinaire	*E. coli*, autre entérobactérie ; *P. aeruginosa* (patient sondé)
Pneumonie	Pneumocoque, *Legionella* sp.
Abcès du poumon	Pneumocoque / *Staphylococcus aureus* / streptocoque du complexe milleri / anaérobies / *Klebsiella* spp…
Angiocholite, sigmoïdite, péritonite, annexite	Entérobactéries, streptocoques, entérocoques, anaérobies
Entérocolite	Salmonelle, shigelle… ; *Clostridium difficile* (post-antibiotique)
Cathéter endovasculaire	*Staphylococcus* sp., streptocoque ß-hémolytique, BGN
Dermo-hypodermite nécrosante des membres, cervicale, périnéale	Streptocoque ß-hémolytique, *Staphylococcus aureus* Streptocoques, anaérobies, entérobactéries
Méningite	Méningocoque, pneumocoque
Endocardite aiguë (valve native)	*Staphylococcus aureus*, streptocoque, entérocoque
Asplénie, drépanocytose SS	Pneumocoque, entérobactéries
Cirrhose	Pneumocoque, entérobactéries

Tableau 7. Pari antibiotique de première intention en situation de choc septique (communautaire et chez l'immunocompétent)	
Situation clinique	**Antibiothérapie probabiliste**
Infection de cause inconnue	Piperacilline/tazobactam (± aminoside)
Infection urinaire	Céfotaxime (± amikacine)
Pneumopathie communautaire	Céfotaxime + macrolide (ou Lévofloxacine)
Infections intra abdominales	Piperacilline/tazobactam (± amikacine)
Infection sur cathéter intra-vasculaire	Piperacilline/tazobactam (± vancomycine ± aminoside)
Dermo-hypodermite nécrosante des membres ou cervico-faciale	Amoxicilline/acide clavulanique + dalacine (± vancomycine)
Dermohypodermite périnéale	Piperacilline/tazobactam (± amikacine)
Méningite	Ceftriaxone ou céfotaxime ± amoxicilline
Endocardite aiguë (valve native)	Amoxicilline/acide clavulanique + gentamicine

Fièvres hémorragiques virales

1. Généralités

Sous le terme « fièvres hémorragiques virales » (FHV) sont regroupées un certain nombre d'infections virales systémiques graves pouvant comporter, au cours de leur évolution, un syndrome hémorragique. Maladies hautement contagieuses, notamment en milieu de soins, à forte létalité, pour lesquelles les moyens thérapeutiques sont limités, elles constituent un problème sanitaire complexe pour les pays du Sud faiblement médicalisés.

En raison du risque épidémique et de la possibilité d'importation de cas dans les pays du Nord, les FHV font désormais l'objet d'une surveillance épidémiologique mondiale par l'OMS et sont considérées comme des urgences de santé publique de portée internationale (USPPI) dans le cadre du nouveau règlement sanitaire international (RSI) adopté en 2005.

La prévention et la prise en charge des FHV reposent sur une alerte précoce et la mise en place de mesures spécifiques, édictées par l'OMS, qui doivent être connues et anticipées.

La dengue, qui est la première cause de FHV, et la fièvre jaune sont abordées dans des chapitres spécifiques.

2. Classification

Il s'agit d'un groupe d'infections hétérogènes (tableau 1) :

- sur le plan virologique, les virus responsables, tous à ARN, appartiennent à de nombreuses familles (*Flaviviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Filoviridae*) ;
- sur le plan épidémiologique, on distingue :
  - les FHV dues à des arboviroses, transmises par des moustiques ou des tiques ;
  - les FHV à réservoir de virus animal (rongeurs) ;
  - les FHV à réservoir inconnu ;
- sur le plan clinique, les hémorragies sont inconstantes (5 à 70 % des cas) et différées ;
- sur le plan évolutif, la létalité est variable (5 % pour Lassa, 80 % pour Ebola).

Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques virales

Famille	Virus	Maladie	Distribution	Transmission	Réservoir
FHV arboviroses					
Flaviviridae	Virus amaril	Fièvre jaune	Afrique Amérique du Sud	Moustiques (Aedes)	Primates
	Dengue 1-4	Dengue	Afrique, Asie Pacifique, Amérique tropicale	Moustiques (Aedes)	Homme
	Omsk	FH d'Omsk	Sibérie	Tiques	Rongeurs
	Kyasanur	FH de la forêt de Kyasanur	Inde	Tiques	Rongeurs singes, oiseaux

Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques virales					
Famille	**Virus**	**Maladie**	**Distribution**	**Transmission**	**Réservoir**
Bunyaviridae	Nairovirus Crimée-Congo	FH* de Crimée-Congo	Afrique, Asie, Russie, Europe, Moyen-Orient	Tiques	Bétail, oiseaux
	Phlebovirus Rift	FH* de la vallée du Rift	Afrique	Moustiques	Bétail
FHV à réservoir animal					
Bunyaviridae	Hantavirus Hantaan Séoul Puumala Sin nombre Andes	FHSR** FHSR** néphrite épidémique HPS*** HPS***	Asie, Balkans Asie Europe Amérique du Nord Amérique du Sud	Rongeurs	
Arenaviridae	Lassa Junin Machupo Guanarito Sabia	FH* de Lassa FH* d'Argentine FH* de Bolivie FH* du Venezuela FH* du Brésil	Afrique Centrale et de l'Ouest Argentine Bolivie Venezuela Brésil	Rongeurs	
FHV à réservoir inconnu					
Filoviridae	Ebola Marburg	FH* d'Ebola FH* de Marburg	Afrique Centrale, Afrique de l'Ouest et Australe	Inconnue (chauves souris frugivores ?)	

* FH : fièvre hémorragique, **FHSR : fièvre hémorragique avec syndrome rénal, ***HPS : hantavirus pulmonary syndrom

3. Épidémiologie

3.1. Répartition géographique

Si certaines FHV sont cosmopolites, y compris européennes, les plus répandues et les plus graves, hormis la dengue, se trouvent sur le continent africain où elles sévissent surtout sous forme d'épidémies, parfois importantes ou sur fond d'endémie, comme la fièvre de Lassa (environ 300 000 cas avec 5 000 décès par an).

Les aires de répartition géographique associées à la distribution du réservoir sont connues mais sont susceptibles d'évoluer (début 2005, épidémie de FH de Marburg en Angola, en 2014, émergence du virus Ebola en Guinée, Sierra Leone et Liberia).

3.2. Transmission

Les virus des FHV arbovirales sont transmis par des arthropodes vecteurs (moustiques et tiques). Ils sont également transmissibles par aérosols (accidents de laboratoire, contact avec des animaux ou des tissus infectés). La contagiosité interhumaine n'est possible que pour la FH de Crimée-Congo.

Pour les *Arenaviridae* et les *Hantavirus*, la contamination humaine primaire se fait par contact avec les rongeurs, par voie respiratoire (aérosol infectieux à partir de l'urine ou de poussières souillées par les déjections).

Pour les *Filoviridae*, elle se fait par contact avec des produits biologiques animaux infectés.

La contagiosité interhumaine secondaire ne concerne que le virus Lassa, la FH de Crimée Congo et les *Filoviridae*. Elle se fait lors de contacts directs avec des liquides biologiques infectés (sang, salive, vomissures, selles, urines, sperme) avec la peau et les muqueuses (virus Ebola). Une transmission respiratoire par aérosols de liquides biologiques hémorragiques est possible dans les formes évoluées. La transmission aérienne directe du virus rapportée chez des animaux de laboratoire n'a jamais été décrite chez l'homme. Un patient asymptomatique n'est pas contagieux. Le début de la contagiosité est lié à la virémie et donc à l'apparition des premiers symptômes.

La transmission indirecte fait intervenir les instruments de soins et les matériels souillés.

Ces modalités expliquent la contamination en milieu familial (soins et toilettes funéraires) et les phénomènes d'amplification en milieu de soins.

4. Clinique

L'incubation moyenne des FHV est de 3 à 10 jours, mais elle peut être plus prolongée (21 jours au maximum).

L'invasion est marquée par un syndrome infectieux aigu, pseudo-grippal avec parfois rash cutané (arbovirus). Une pharyngite, des douleurs rétro-orbitaires, une hyperhémie conjonctivale, un œdème facial sont des signes d'orientation étiologique. A la période d'état, la symptomatologie se complète par des atteintes de divers appareils (digestif, cardio-vasculaire, rénal, hépatique, nerveux…) selon le virus en cause.

L'évolution clinique est imprévisible. Les hémorragies sont différées (3 à 5 jours après le début), inconstantes (moins de 1 % des cas pour la FH de la vallée du Rift, 15 % pour Lassa, 15 à 80 % selon les souches de virus Ebola) et d'expression variable, des tableaux les plus bénins aux plus graves (pétéchies, purpura, melaena, hématémèse) (photo 1).

Photo 1. Hématome spontané du bras au cours d'une fièvre hémorragique virale

L'atteinte des autres appareils peut évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale. À terme, la guérison est possible avec des séquelles variables, arthralgies, uvéites, surdité, troubles neurocognitifs. Il existe également des présentations cliniques a ou pauci symptomatiques dont la fréquence reste à évaluer.

Le portage du virus peut persister de façon prolongée après la guérison, notamment dans les sécrétions génitales (filovirus). Des cas de résurgences, jusqu'à 5 ans après la phase aiguë, ont été observés pour le virus Ebola.

Les taux de létalité sont variables : 50 à 80 % pour Ebola, 20 à 30 % pour Marburg, 15 à 20 % des malades hospitalisés pour Lassa (mais 1 à 2 % globalement), 1 à 5 % pour la fièvre de la vallée du Rift, 5 à 30 % pour la FH de Crimée-Congo.

5. Prise en charge des cas suspects

La prise en charge répond à un double objectif :

- assurer une prise en charge précoce et efficace d'un patient suspect, dans un but diagnostic, thérapeutique et préventif ;
- protéger les patients et les soignants (isolement et mesures barrières).

5.1. Définition de cas

Le diagnostic de suspicion est fondamental, il repose sur des critères classiques en infectiologie.

5.1.1. Critères épidémiologiques

- La notion de séjour en zone d'endémie ou d'épidémie, connue ou présumée, actuelle ou passée ;
- l'exposition au risque (contact avec des malades, des primates, des rongeurs, des chauves souris, participation à une inhumation…), avérée ou possible, en zone rurale ou au laboratoire.

5.1.2. Critères cliniques

- Le délai entre l'exposition et la survenue des symptômes à confronter à la durée maximale de trois semaines d'incubation des FHV ;
- des signes évocateurs ou compatibles (pharyngite, conjonctivite, exanthème), en connaissant leur manque de spécificité ;
- l'échec d'un traitement probabiliste (antipaludique, antibiotique).

En dehors d'une situation épidémique, la détection des cas sporadiques est difficile. Il faut y penser devant l'aggravation d'un tableau de fièvre associée à des hémorragies muqueuses ou viscérales et/ou un état de choc notamment en cas de notion d'un contact dans les trois semaines précédentes avec une personne présentant une fièvre inexpliquée accompagnée d'hémorragies ou avec une personne décédée après avoir présenté ces signes.

En période d'épidémie, la définition de cas doit s'adapter aux réalités du terrain. L'OMS distingue trois types de cas :

- **cas alerte :** personne ayant présenté une fièvre élevée à début brutal ou décédée soudainement ou ayant présenté une hémorragie ou une diarrhée sanglante (dite diarrhée rouge) ou une hématurie,
- **cas suspect :** personne décédée ou vivante ayant été en contact avec un cas probable ou confirmé de FHV ou avec un animal mort ou malade, et/ou fébrile et présentant au moins trois des symptômes suivants : céphalées, fatigue, myalgies ou arthralgies, dyspnée, vomissements ou nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, hoquet, ou saignements inexpliqués,
- **cas probable :** personne présentant des symptômes compatibles avec une FHV, évalués par un médecin, ou une personne décédée présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé.

Après les résultats de laboratoire, les cas précédents sont reclassés en « cas confirmés » ou « non-cas » suivant les résultats positifs ou négatifs.

5.2. Alerte précoce

Avertir les autorités sanitaires compétentes afin d'organiser la riposte fait partie de la prise en charge initiale : l'alerte doit être très rapide. Elle permet si nécessaire, de mobiliser une aide internationale qui sera coordonnée par le réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) de l'OMS. La cellule de crise organise la riposte épidémique qui se fonde sur cinq points principaux résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Points clés de la stratégie de lutte et de contrôle d'une épidémie de FHV
• établissement d'un comité de coordination des activités de lutte et de contrôle ; • mise en place d'un programme de mobilisation sociale et d'éducation sanitaire ; • aménagement de centres de traitement pour la prise en charge des patients atteints de FHV : - installation de secteurs d'isolement et mise en place des règles de soins protégés, - organisation du transport protégé des patients de leur domicile au pavillon, - conduite des enterrements sécurisés en respectant la cérémonie des funérailles pour aider le travail de deuil des familles ; • édification d'un système de surveillance pour la recherche active des cas d'infection par le virus ; • suivi de tous les sujets contact pendant 21 jours après leur dernière exposition et leur isolement si ceux-ci deviennent malade.

5.3. Isolement et protection des soignants

Les modalités de prise en charge diffèrent selon les circonstances (milieu rural ou urbain) et les moyens logistiques disponibles, mais les principes restent identiques.

Chez un patient suspect de FHV, des mesures strictes doivent immédiatement être mises en place. L'importance des mesures à prendre sera déterminée par l'évaluation du niveau de contagiosité. En effet, un patient peu symptomatique a une virémie basse, n'émet peu ou pas de virus, et est de ce fait relativement peu contagieux. À l'inverse, un malade à un stade avancé de la maladie, qui présente des vomissements ou des signes hémorragiques, a une charge virale importante et émet du virus dans ses sécrétions/excrétions, le rendant fortement contagieux.

5.3.1. Isolement

L'isolement géographique et technique des patients est impératif, particulièrement lorsque le diagnostic est incertain. En pratique, en périphérie, les cas suspects ou probables confirmés doivent être isolés rapidement : bâtiment isolé, chambre individuelle avec sas d'accès, toilettes isolées, accès aux malades limités au personnel et aux membres de la famille autorisés, matériel à usage unique et personnel soignant dédié et limité en nombre.

Lors de flambées épidémiques, il est recommandé de créer un centre d'isolement et de traitement au niveau du foyer épidémique pour arrêter la transmission à la source.

Le tri des patients est une étape cruciale qui va conduire à isoler les patients. Dans l'attente des résultats de laboratoire, les cas suspects doivent être séparés des cas probables.

Le malade ne doit être transporté qu'en cas d'extrême nécessité. Le personnel en charge du transport doit appliquer des mesures protectrices selon un protocole préétabli. Il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour prévenir la contamination de l'environnement par des liquides biologiques. En cas de souillures de l'environnement, un nettoyage et une décontamination s'imposent.

5.3.2. Respect des précautions standard, des précautions complémentaires de type « air » et « contact »

Pour tout patient suspect de FHV Ebola, la prise en charge repose d'abord sur un strict respect des précautions standard d'hygiène, dans la structure qui l'accueillera (cabinet médical, service d'accueil des urgences, secteur d'hospitalisation). Elles sont complétées par les précautions complémentaires de type « air » et « contact » avec des mesures barrières renforcées, notamment port de gants systématique. Il faut éviter tout contact avec le sang et tous les fluides corporels, la peau et les muqueuses ; renforcer le lavage des mains (eau, savon ou friction hydro-alcoolique) ; porter des gants et les changer après chaque acte ; porter masque, blouses, lunettes de protection en cas de soins de proximité et de risque de projections (photos 2 et 3) ; limiter les gestes invasifs et éviter les injections, désinfecter les surfaces (dérivés chlorés) et mettre en place une filière spécifique d'élimination des déchets médicaux et des excrétas. L'incinération de ces déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) est obligatoire.

Photo 2. Equipement de protection individuelle des soignants (collection C. Rapp)

Pour les professionnels de santé, les précautions comportent :

- une surblouse imperméable à manches longues ;
- une double paire de gants en nitrile (changement de la paire supérieure après chaque soin) ;
- une charlotte ;
- des sur-chaussures étanches ;
- le port de lunettes couvrant largement les yeux ;
- un appareil de protection respiratoire de type FFP2, lors des soins à risque élevé d'aérosolisation.

Les différentes mesures d'isolement, les modalités de désinfection, le traitement des excréta et déchets médicaux sont précisées dans les recommandations émanant de l'OMS. La vaccination des professionnels de santé doit être systématiquement proposée.

Photo 3. Isolement d'un malade atteint de fièvre hémorragique virale dans un hôpital en Afrique

5.4. Diagnostic

L'évocation du diagnostic amène à éliminer d'autres maladies fébriles éventuellement associées à un état de choc et des hémorragies. Le paludisme est le premier diagnostic à envisager. Selon la situation, il faudra également évoquer d'autres infections tropicales ou cosmopolites qui sont résumées dans le tableau 3. L'élimination de ces diagnostics passe par une analyse clinique rigoureuse et par un choix judicieux des examens complémentaires qui sont rarement accessibles en périphérie.

Tableau 3. Principaux diagnostics différentiels des fièvres hémorragiques virales

Pathologies	Examens complémentaires utiles
Tropicales	
Paludisme	Frottis-goutte épaisse, TDR paludisme
Bactériémies dont méningococcémies	Hémocultures, PL
Shigellose	Coprocultures, hémocultures
Fièvre typhoïde	Hémocultures, coprocultures
Rickettsioses	Sérologie
Leptospirose	Sérologie, PCR
Brucellose	Sérologie, hémocultures
Arboviroses (dengue, fièvre jaune)	PCR, sérologie
Cosmopolites	
Hépatites virales A, E	Sérologie
EBV*, CMV*, HIV*	Sérologie
Rougeole	Sérologie
Toxoplamose	Sérologie
Neutropénie ou pancytopénie fébrile	Myélogramme, hémocultures
Envenimation, intoxication chimique ou médicamenteuse	

* EBV : Epstein Barr virus, CMV : cytomégalovirus, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, PL : ponction lombaire, TDR : test de diagnostic rapide, PCR : polymerase chain reaction

5.5. Examens complémentaires

Les échantillons sanguins doivent être manipulés avec la plus grande précaution, par des personnels formés et protégés. Afin de limiter les risques nosocomiaux, les examens complémentaires seront obligatoirement limités et orientés. Le responsable du laboratoire doit être prévenu de la suspicion de FHV.

En urgence, quelques examens utiles au diagnostic et dont le délai de réponse est rapide, peuvent être réalisés dans un environnement de biosécurité type P2, mais avec des pratiques de niveau de sécurité 3 (à savoir : masque de protection FFP2, lunettes de protection, double paire de gants, surblouse) : numération formule, frottis sanguin, hémocultures, sérologies, ponction lombaire. Des automates spécifiques utilisés au lit du patient sous une tente à dépression permettent de monitorer des paramètres utiles à la prise en charge (NFS, ionogramme, créatininémie, hémostase).

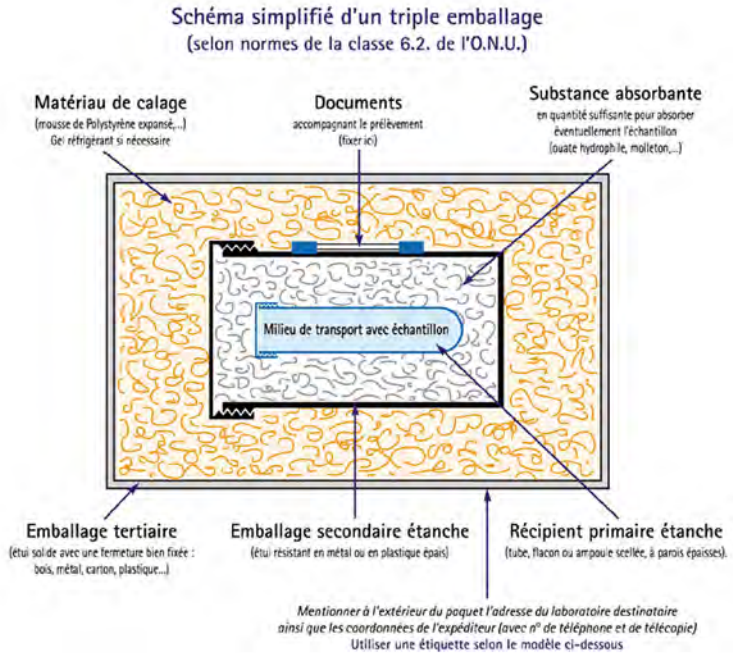
Dans les FHV, la mise en évidence d'une thrombopénie, d'une leucopénie, d'une cytolyse hépatique et d'une rhabdomyolyse sont des signes biologiques évocateurs mais peu spécifiques. La présence d'anomalies de l'hémostase se rencontre dans les formes évoluées qui se compliquent de CIVD.

Le diagnostic virologique de FHV peut être réalisé dans des laboratoires disposant d'installation de niveau de sécurité P3, en particulier pour l'isolement du virus, ou P4 (photo 4).

Photo 4. Laboratoire P4 de Lyon

Quelle que soit la nature des prélèvements, le transport des échantillons doit se faire selon les normes en vigueur pour les prélèvements biologiques dangereux (triple emballage, norme ONU 6.2) selon des procédures convenues avec les laboratoires de référence nationaux identifiés (figure 1).

Figure 1. Triple emballage pour l'envoi des prélèvements hautement contagieux



Lors des flambées épidémiques, la mise en place par le GOARN de laboratoires mobiles permettant de réaliser un diagnostic localement (PCR) est un atout déterminant dans la prise en charge. Le diagnostic de FHV repose sur la détection du matériel génétique du virus par PCR ou la détection des anticorps IgM ou IgG spécifiques produits par les patients par des méthodes sérologiques de type ELISA. La technique de RT-PCR est extrêmement efficace et peut être utilisée dès les premiers stades de l'infection puisqu'il a été démontré une excellente corrélation entre la fièvre observée chez le patient et la virémie. Des testes rapides utilisables sur le terrain sont en cours de développement.

5.6. Traitement

5.6.1. Traitement symptomatique

Un traitement symptomatique, précoce et bien conduit est susceptible de diminuer la létalité. Il associe des mesures de réhydratation, le traitement du choc, des transfusions sanguines en cas d'hémorragies sévères et le traitement des autres infections associées. Le paracétamol à visée antipyrétique est utilisable. L'acide acétylsalicylique, les AINS, les corticoïdes et les anticoagulants sont contre-indiqués. Dans les hôpitaux régionaux et universitaires, l'admission dans un service de réanimation est licite.

5.6.2. Traitement étiologique

La ribavirine (tableau 4) est le seul antiviral efficace dans la fièvre de Lassa et la fièvre de Crimée-Congo et dans une moindre mesure dans certaines infections à Hantavirus. Elle doit être administrée précocement, par voie intraveineuse. Il faut veiller à sa disponibilité dans les régions endémiques (Sierra Leone…). Des thérapeutiques expérimentales (antiviraux, immunothérapie) ont été utilisées lors de l'épidémie de maladie à virus Ebola de 2014-2016

Pour le virus Ebola, aucun antiviral n'a fait la preuve de son efficacité. Par contre 2 types d'anticorps monoclonaux (MAb 114, commercialisé sous le nom d' Ebanga et un autre commercialisé par la firme Regeneron) ont montré des résultats encourageants.

Tableau 4. Traitement curatif par ribavirine (OMS)
Dose de charge : 33 mg/kg (max : 2 gr) Dose d'entretien : 16 mg/kg (max : 1 gr) toutes les 6 heures pendant 4 jours, puis 8 mg/kg (max : 0,5 gr) toutes les 6 heures pendant 6 jours (durée totale du traitement : 10 jours) Le médicament s'administre en perfusion intraveineuse en 30 minutes environ, après dilution dans 50 cc de NaCl

6. Prise en charge des contacts

Le suivi des contacts du cas et la recherche active de cas secondaires sont indispensables. Ces démarches s'appuient sur la mobilisation de la communauté. Les contacts identifiés sont classés selon le niveau de risque (tableau 5).

Un contact est une personne n'ayant pas de symptômes mais ayant été en contact physique avec un cas (ou un décédé) ou avec des liquides physiologiques d'un cas (ou d'un décédé) au cours des 3 semaines précédentes. Tout contact est suivi à domicile, surveillé pendant 21 jours après l'exposition à un cas primaire. Un contact devient un cas probable si la température est > 38,5 °C (prise de température, 2 fois par jour).

Dans le cadre de l'infection par le virus Ebola, 2 vaccins sont disponibles. La stratégie de contrôle de l'infection est basée sur la vaccination des contacts.

Tableau 5. Classification du niveau de risque des contacts

Niveau de risque	Type de contacts	Conduite à tenir
Haut risque	Exposition muqueuse ou cutanée à un liquide biologique Coupure/piqûre avec un matériel contaminé	Surveillance de la température et discuter prophylaxie secondaire si Lassa ou Crimée-Congo
Bas risque	Proche du patient Personne vivant sous le même toit que le patient Contact direct avec le patient ou avec des prélèvements (personnel de laboratoire) de celui-ci mais sans exposition à ses liquides biologiques	Surveillance de la température

Tableau 5. Classification du niveau de risque des contacts		
Niveau de risque	**Type de contacts**	**Conduite à tenir**
Sans risque	Contact à vue Personnel soignant, paramédical et personnel de laboratoire appliquant les mesures de précautions décrites dès les premiers contacts avec le malade ou avec des prélèvements de celui-ci	Abstention

7. Accident d'exposition

En cas de suspicion de fièvre de Lassa ou de FHCC chez le cas index, les contacts à haut risque et les personnels de santé exposés aux liquides biologiques contaminés peuvent se voir proposer une prophylaxie secondaire par ribavirine orale à la posologie de 600 mg toutes les 6 heures pendant 7 jours. Dans le cadre de la maladie à virus Ebola, un vaccin (VSV EBOV) a été utilisé en prophylaxie post exposition. Son efficacité n'est pas validée.

8. Prise en charge des cadavres et rites funéraires

Le lavage du corps étant un facteur de risque connu, les familles ne peuvent pas procéder aux rites mortuaires. La manipulation des défunts (housse mortuaire) doit être réalisée par des équipes dédiées, protégées et formées. Ces personnels assurent la désinfection du domicile des cas suspects ainsi que les enterrements (désinfection, mise en bière, inhumation). Dans la mesure du possible, il faut associer les proches du défunt aux différentes étapes grâce à des procédures sécurisées (photo 5).

Photo 5. Inhumation sécurisée d'un malade décédé de fièvre hémorragique virale

9. Mobilisation sociale

La mise en place d'un programme de mobilisation sociale et d'éducation sanitaire visant à informer le public ainsi que la promotion des pratiques qui diminuent la transmission communautaire de la maladie sont des mesures indispensables.

10. Prévention

En l'absence de vaccin disponible, la prévention des FHV repose sur un ensemble de mesures complémentaires :

- renforcement de la veille épidémiologique animale (surveillance des épizooties) et humaine ;
- régulation du commerce international de viande de brousse ;
- mise en place de programme spécifiques « information, éducation et communication » (IEC) dans les communautés ;
- lutte contre les vecteurs (tiques) et les réservoirs (rongeurs) ;
- mise en place de plan de lutte gouvernementaux et de capacités de riposte nationales dans les régions endémiques (Congo, Gabon, Guinée, Sierra Leone) ;
- information et formation des personnels de santé ;
- prévention de la transmission interhumaine par le renforcement des précautions d'hygiène (isolement et mesures barrières) dans les structures de santé.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Normes recommandées par l'OMS pour la surveillance WHO/CDS/CSR/ISR/99.2
http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_CDS_CSR_ISR_99.2_pp.1-100_fre.pdf

Règlement sanitaire international OMS 2005
http://www.emro.who.int/fr/international-health-regulations/about/historique.html

Global Outbreak Alert and Response (GOARN) OMS
https://extranet.who.int/goarn/

Autres sites web :
https://www.who.int/health-topics/ebola#tab=tab_1
https://www.who.int/emergencies/emergency-events
https://apps.who.int/iris/handle/10665/130883
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00037085.htm
https://www.gov.uk/guidance/viral-haemorrhagic-fevers-origins-reservoirs-transmission-and-guidelines
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186460/WHO_EVD_Guidance_Contact_15.1_fre.pdf;sequence=1

Fièvres prolongées, granulomatoses hépatiques

1. Fièvres prolongées

L'augmentation de la température à plus de 38,3 °C pendant plus de 3 semaines définit la fièvre prolongée (ou fièvre persistante ou fièvre au long cours). Ce symptôme est associé à de nombreux tableaux cliniques et révèle essentiellement des infections, des maladies inflammatoires et des maladies malignes.

1.1. Prise de la température

La méthode de référence est la prise de température avec un thermomètre électronique par voie rectale. La mesure infrarouge est plus rapide mais présente une moindre sensibilité et spécificité. La mesure de l'hyperthermie doit être confirmée par un professionnel de santé (thermopathomimie : trouble factice) et la surveillance s'effectue matin et soir. La courbe peut aider à s'orienter vers une étiologie devant les fièvres en plateau (typhoïde), ondulantes (brucellose), tierce ou quarte (paludisme), récurrentes (borrélioses), désarticulées (endocardites, hémopathies, leishmaniose viscérale) et les fébricules qui sont de petites fièvres persistantes (tuberculose, brucellose chronique).

1.2. Examen clinique

1.2.1. Anamnèse

C'est le moment primordial de l'orientation diagnostique. On s'attachera aux antécédents personnels infectieux et vaccinaux, aux antécédents chirurgicaux et de pose de matériel prothétique, au milieu de vie, aux potentiels contages infectieux, à l'exposition aux animaux, à la réalisation de voyages récents et à la prise de médicaments.

1.2.2. Examen clinique

Il doit d'abord évaluer la répercussion de la fièvre (anorexie, perte de poids pouvant aller jusqu'à la cachexie, troubles trophiques) et rechercher d'autres signes généraux associés (asthénie, sueurs, frissons, douleur…).

L'examen corporel doit être complet, de la tête aux pieds, et doit s'attacher à rechercher minutieusement des adénopathies, une hépato-splénomégalie, un souffle cardiaque, des lésions cutanées et des douleurs des articulations, sans omettre l'examen du rachis.

1.3. Examens complémentaires

- L'absence de point d'appel clinique (fièvre isolée) amène à pratiquer systématiquement des examens complémentaires. En première ligne : NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, créatini-némie, bilan hépatique, CRP, hémocultures, bandelette urinaire (recherche de leucocyturie, d'hématurie ou de protéinurie), sérologie VIH, radiographie de thorax.
- Selon les points d'appel clinique orientant vers une pathologie d'organe ou les résultats du bilan de première ligne : ponction lombaire, échographies abdominale ou cardiaque, tomo-densitométrie, endoscopies digestive ou bronchique. La tomodensitométrie abdomino-pelvienne peut compléter le bilan de première ligne d'une fièvre nue et doit être, si possible, préférée à l'échographie.
- Les autres prélèvements microbiologiques sont orientés par le contexte clinique et épidémio-logique ou les résultats des examens complémentaires de première ligne. Les sérologies sont renouvelées à 15 jours afin de rechercher une séroconversion, un gain en anticorps spécifiques ou une transition IgM-IgG. En cas de lésion organique identifiée, il faut privilégier autant que possible la biopsie pour une analyse anatomo-pathologique, un examen microbiologique direct après coloration et des recherches microbiologiques par culture ou biologie moléculaire. Ces recherches doivent être anticipées car elles conditionnent potentiellement le nombre de prélèvements et leur mode de conservation.

1.4. Étiologies

- Les causes infectieuses de fièvre prolongées sont majoritairement les endocardites infectieuses, les infections sur matériel prothétique, les abcès, les infections canalaires digestives et urinaires (présence d'un obstacle) et la tuberculose.

- L'hépato-splénomégalie fébrile doit faire rechercher une leishmaniose viscérale dans les aires de transmission (la splénomégalie pouvant manquer chez l'immunodéprimé). En zone d'endémie palustre, le paludisme viscéral évolutif chez l'enfant ou l'adulte pauci-immun ou la splénomégalie palustre hyper immune de l'adulte sont recherchés bien que peu fréquents. Une hépatalgie associée oriente, en milieu tropical, vers une amœbose hépatique.
- L'immunodépression oriente systématiquement la recherche étiologique. Les causes varient selon le type d'immunodépression. Recommandé devant une fièvre prolongée, le dépistage de l'infection VIH est absolument indispensable en zone d'endémie ou en cas de tuberculose maladie fortement suspectée.
- En milieu tropical, une cachexie est souvent observée au cours des infections subaiguës ou chroniques lorsque s'associent des facteurs nutritionnels et sociaux (tableaux 1 et 2 ; photos 1 et 2).
- Un traitement dit « d'épreuve » peut être institué pour argumenter un diagnostic en cas de difficulté de documentation microbiologique (tuberculose, paludisme viscéral évolutif, endocardite à hémocultures négatives…).

Tableau 1. Définition de la cachexie
- Etat de malnutrition chronique avec inflammation, associant une anorexie et une destruction tissulaire (état catabolique), causé par la pathologie sous-jacente (tuberculose, maladie du sommeil, SIDA...)..
- Équivalent pédiatrique : « marasme » : amaigrissement avec fonte musculaire auquel s'associent des troubles de la croissance conduisant à un retard statural donnant un aspect « rabougri » de l'enfant.
- Se traduit par une disparition du pannicule adipeux sous-cutané et une fonte musculaire parfois difficiles à apprécier s'il existe des troubles de l'hydratation (œdème ou déshydratation).
- Objectivée par une perte de poids (ce qui suppose une comparaison avec le poids antérieur) considérée comme organique si elle est supérieure à quatre kilos en moins d'un mois.

Tableau 2. Orientations étiologiques devant une cachexie
Persistance de la faim
- Défaut d'apport alimentaire : privation d'aliment par restriction (famine, disette…), refus d'alimentation volontaire.
- Obstacle à une alimentation normale : lésion bucco-dentaire (abcès, muguet, stomatite, fistule…), dysphagie par atteinte œsophagienne (infection chronique, tumeur), gastrite, ulcère gastro-duodénal à l'origine d'une sténose.
- Déperdition excessive : diarrhée chronique, lésion intestinale, fistule digestive, parasitose intestinale, malabsorption (pancréatite chronique, iléite, sprue tropicale…).
- Hypercatabolisme : hyperthyroïdie, infection à VIH.
Anorexie
- Infection chronique : suppuration profonde, tuberculose, endocardite, SIDA.
- Pathologie neurologique chronique (dont séquelles de méningo-encéphalite, maladie du sommeil).
- Cirrhose, cancer, pathologie psychiatrique, anorexie mentale.

Photo 1. Cachexie chez une adulte infectée par le VIH et la tuberculose (E. Pichard)

Photo 2. Cachexie chez un enfant infecté par le VIH (OMS)

Tableau 3. Étiologies des fièvres persistantes

	Etiologie	Diagnostic
Bactérioses	Tuberculose	Radiographies, IDR, biopsie de foie
	Typhoïde, autres salmonelloses	Hémocultures, échographie vésiculaire
	Brucellose	Hémocultures, sérologie
	Borrélioses (fièvres récurrentes)	Frottis sanguin
	Coxiellose	Sérologie
	Syphilis secondaire et tertiaire	Sérologie, ponction lombaire
	Endocardite/bactériémie	Hémocultures, échographie cardiaque
	Infection biliaire	Hémocultures, échographie
	Infection urinaire/prostatite	Hémocultures, ECBU, échographie
	Abcès profonds, infections pelviennes	Echographie, scanner, ponctions
	Ostéo-arthrites	Hémocultures, radiographies, scanner, scintigraphie, ponction/biopsie
	Infection sur prothèse	
Parasitoses	Paludisme chronique	Frottis-goutte épaisse, sérologie
	Leishmaniose viscérale	Ponction sternale, sérologie, cultures du sang et de moelle
	Amœbose hépatique	NFS, échographie, sérologie
	Toxoplasmose	NFS, sérologie
	Helminthoses en phase tissulaire : - Primo-infection bilharzienne - Larva migrans viscérales - Trichinellose, cysticercose	NFS (éosinophilie) Sérologies

Tableau 3. Étiologies des fièvres persistantes		
	Etiologie	**Diagnostic**
Viroses	VIH-SIDA et infections opportunistes (pneumocystose, mycobactérioses atypiques)	Sérologie (radiographie thoracique, LBA, hémocultures, myéloculture)
	CMV	NFS, sérologie, virémie (PCR), Ag pp65
	MNI	NFS, sérologie, virémie (PCR)
	Hépatites virales	Sérologies, virémie (PCR)
Mycoses	Mycoses profondes (histoplasmose, cryptococcose)	Radiographie, ponctions/biopsies, ponction lombaire, sérologies
Causes non infectieuses	Drépanocytose en poussée Thyroïdite, hyperthyroïdie Collagénose : panartérite noueuse, maladie de Wegener, maladie de Horton, maladie de Still, syndrome de Churg et Strauss Maladies thrombo-emboliques Maladie périodique Cancer : surtout hépatocarcinome et cancer du rein Lymphome, maladie de Hodgkin, leucémies Toxiques ou médicaments pyrogènes Simulation (thermopathomimie)	

2. Granulomatoses hépatiques

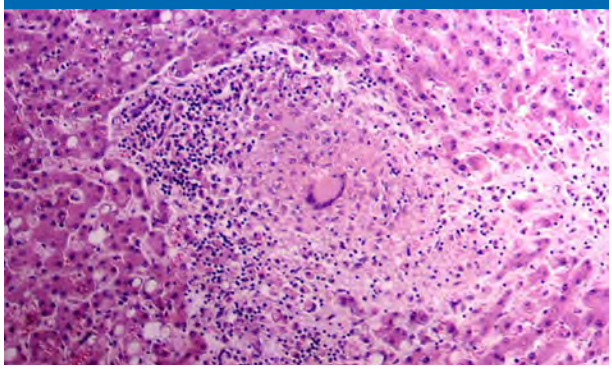
2.1. Définition

- Elle est anatomopathologique, la biopsie de foie est donc indispensable (tableau 4).
- Les granulomatoses hépatiques sont définies par la présence de granulomes épithélioïdes dans le foie formant des amas bien circonscrits constitués de cellules épithélioïdes, entourés et infiltrés de cellules géantes multinucléées et de lymphocytes (photo 3). Les cellules géantes résultent de la fusion de macrophages et/ou cellules épithélioïdes. Il peut s'y associer des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et des fibroblastes. Une nécrose peut se développer au centre de ces granulomes, contenant soit de la nécrose caséeuse, soit des polynucléaires neutrophiles. Ces granulomes peuvent être entourés de fibrose ou d'un anneau de fibrine. Des colorations spéciales peuvent permettre d'y visualiser des micro-organismes.
- Ces différents aspects anatomopathologiques ainsi que le contexte épidémiologique, clinique et biologique orientent vers l'étiologie en cause.

Tableau 4. Biopsie hépatique
Il faut disposer d'une échographie hépatique de moins de 6 mois précisant la taille du foie, la position de la vésicule biliaire et recherchant une éventuelle lésion focale. Le repérage ou le guidage échographique du geste diminue le risque d'hospitalisation et de douleur.
Un bilan d'hémostase permet d'éliminer une contre-indications à la voie transpariétale : taux de prothrombine < à 50 %, taux de plaquettes < à 60 Giga/L ou allongement du temps de céphaline + activateur > à 1,5 fois la normale. La biopsie est contre-indiquée en cas de kyste hydatique ou d'angiocholite.
Le prélèvement est de meilleure qualité lorsque le geste est réalisé avec une aiguille tranchante en comparaison avec une aiguille aspirante. Un seul passage est suffisant pour obtenir un prélèvement de qualité (1cm ou 6 à 8 espaces portes). Les complications apparaissent à partir de 2 passages.

Tableau 4. Biopsie hépatique
Le prélèvement est placé dans un flacon contenant du liquide de Bouin en attente de l'analyse anatomopathologique. En revanche, si des études microbiologiques sont souhaitables, notamment pour une suspicion de mycobactériose, le prélèvement hépatique doit être envoyé au laboratoire dans un pot stérile à l'état frais.

Photo 3. Granulome tuberculoïde dans le foie



2.2. Clinique

- Il est impossible de retenir des manifestations cliniques spécifiques tant sont nombreuses les étiologies et leurs présentations.
- La fièvre avec ou sans altération de l'état général est un maître symptôme, régulièrement associée à une hépatomégalie et conduisant à la biopsie.
- Le patient peut être asymptomatique, présenter un tableau d'ictère grave fébrile, une hépato-splénomégalie ou une fièvre prolongée isolée comme dans la fièvre Q ou les mycobactérioses (paragraphe 1). Tous les intermédiaires sont possibles.

2.3. Examens biologiques

- Le tableau typique est celui d'une cholestase anictérique associant une élévation des gamma GT et des phosphatases alcalines avec souvent des transaminases normales ou faiblement augmentées.
- Les autres anomalies biologiques sont variables selon l'étiologie.

2.4. Étiologies

- En dehors de la cirrhose biliaire et de la sarcoïdose, les causes infectieuses sont les plus fréquentes (tableau 5).
- Elles sont dominées par la tuberculose. Les autres bactérioses en cause sont la brucellose (fièvre « sudoro-algique » ou « ondulante »), les mycobactérioses non tuberculeuses (soit à *M. avium* dans le cadre du SIDA, soit à *M. leprae*, agent de la lèpre), la coxiellose (fièvre Q), les rickettsioses, les bartonelloses (maladie des griffes du chat), la syphilis secondaire, les yersinioses, habituellement responsables de diarrhées fébriles et la maladie de Whipple.
- La bilharziose est la plus fréquente cause parasitaire de granulomatose hépatique. La toxoplasmose et la leishmaniose peuvent être en cause.
- La primo-infection à VIH peut s'accompagner d'une fièvre prolongée avec une hépatite granulomateuse.
- Parmi les mycoses profondes, l'histoplasmose est la plus fréquente cause de granulomatose hépatique.
- La fréquence des granulomatoses hépatiques de cause indéterminée peut atteindre 50 %.

Chez les voyageurs, une fièvre prolongée au retour de voyage en pays tropical fait évoquer un paludisme, une typhoïde, une fièvre récurrente, une hépatite virale ou une primo-infection par le VIH.

Tableau 5. Etiologie des granulomatoses

		Etiologie	Diagnostic
Causes infectieuses	**Bactérioses**	Tuberculose	Nécrose caséeuse dans les granulomes, inconstante Autres localisation (poumon). IDR. BK rarement identifiés dans la biopsie de foie (Ziehl)
		Lèpre	Atteintes spécifiques cutanées, muqueuses et nerveuses cliniques et/ou histologiques. Identification de bacilles de Hansen dans les histiocytes ou les cellule de Küppfer de la biopsie de foie, de peau ou les autres prélèvements (lobe des oreilles, muqueuse nasale)
		Coxiellose et rickettsioses (scrub typhus)	Sérologie
		Bartonellose	Sérologie
		Brucellose	Possible nécrose au sein des granulomes Culture des prélèvements Sérologie
		Syphilis 2aire 3aire	Sérologie tréponémique, ponction lombaire
		Tularémie	Nécrose caséeuse possible
	Viroses	Varicelle, MNI CMV, VIH, VHB, VHC	Clinique, sérologie, PCR, antigènes spécifiques
	Parasitoses	Bilharziose	Présence d'œufs de schistosomes au sein des granulomes. Fibrose. Œufs dans les selles, les urines ou la biopsie de muqueuse rectale. Sérologie
		Larva migrans Toxocarose Ascaridiose hépatique	Lésions hépatiques de réaction à corps étranger, infiltrats à éosinophiles Eosinophilie sanguine Sérologies
	Mycoses profondes	Histoplasmose Blastomycose Coccidioïdo-mycose Cryptococcose	Filaments mycéliens ou grandes levures (histoplasmose) dans les cellules de Küppfer et les granulomes après colorations au PAS et de Grocott Sérologie (histoplasmose) Coinfection VIH
Causes non infectieuses	**Maladies Inflammatoires ou malignes**	Sarcoïdose	Absence de nécrose caséeuse dans les granulomes hépatiques. Granulomatose diffuse : ganglionnaires, médiastino-pulmonaires, glandes salivaires accessoires, rénales. Dosage enzyme de conversion
		Cirrhose biliaire primitive	Granulomes dans les espaces portes, atteinte inflammatoire des canaux biliaires Anticorps antimitochondries, anti-gp210, anti-Sp140
		Crohn	Biopsie du grêle
		RCH	Biopsie rectale
		HVC chronique	Sérologie. Virémie (PCR)
		Psoriasis	Diagnostic clinique
		Hodgkin	Aspect lymphomateux
	Médicaments	Sulfamides pénicillines quinidine allopurinol carbamazépine hydralazine	Granulome sans nécrose caséeuse, infiltrats d'éosinophiles fréquents Signes d'allergie, fièvre, éruption, prurit Eosinophilie sanguine possible

Splénomégalies infectieuses

La rate est un organe lymphoïde et hématopoïétique. Elle est située dans l'hypochondre gauche, en position thoracoabdominale, en regard de la dixième côte. Par définition, « toute rate palpable est pathologique » et nécessite une exploration étiologique. Dans les pays tropicaux, près de 50 % des enfants ont une splénomégalie. Le poids moyen de la rate chez l'adulte dans les pays du Nord est de 150 à 200 g et il dépasse 300 g dans les pays tropicaux. Cette différence est essentiellement due au paludisme qui est la principale cause de splénomégalie.

Cliniquement, la splénomégalie est indolore ou entraîne des signes troubles fonctionnels tels qu'une pesanteur ou douleur de l'hypochondre gauche augmentée à l'inspiration profonde et irradiant en bretelle vers l'épaule gauche, une gêne post-prandiale ou une constipation. Elle est souvent associée à une hépatomégalie (hépato-splénomégalie : photo 1). La mesure de la taille de la rate se fait :

- soit en mesurant la hauteur splénique en centimètres entre la palpation abdominale en inspiration profonde et la percussion costale ;
- soit en mesurant son débordement costal en travers de doigt ou en centimètres ;
- soit selon la classification de Hackett (figure 1).

Photo 1. Hépatosplénomégalie (CFRMST)

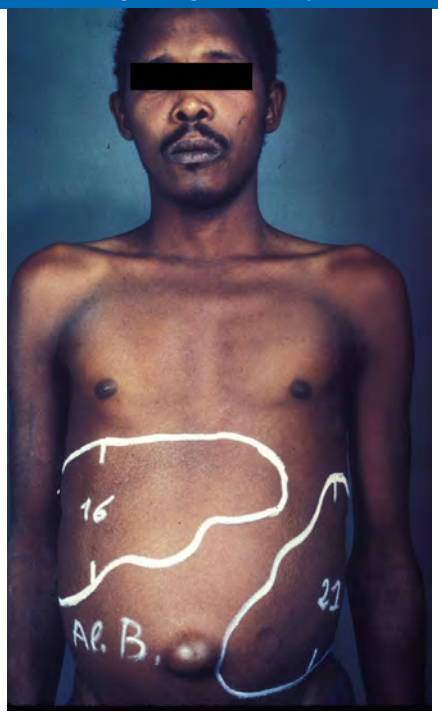
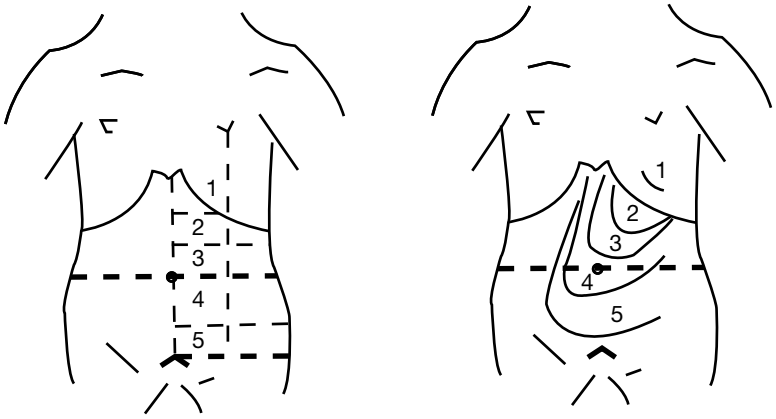


Figure 1. Classification clinique des splénomégalies selon Hackett (OMS, 1963)



0 : rate non palpable, même en inspiration forcée
1 : rate palpable, en inspiration profonde
2 : rate palpable, en respiration normale, sur la ligne mamelonnaire gauche, ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic
3 : rate descendant en dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic
4 : rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontale, passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne
5 : rate descendant en dessous de cette ligne

Des examens biologiques et morphologiques simples permettent d'identifier les principaux syndromes puis les principales étiologies des splénomégalies (figure 2). La radiographie permet de visualiser d'éventuelles calcifications. L'échographie est l'examen morphologique systématique (abcès, tumeurs, kystes, taille de la rate, consistance du parenchyme, signes d'hypertension portale, aspect du foie). Elle est complétée par la tomodensitométrie ou l'IRM quand ces examens sont disponibles. En dernier recours, le myélogramme, la biopsie du foie voire la ponction splénique (risque de rupture par déchirure de la capsule splénique qui est fragile) permettent un diagnostic étiologique (tableau 1, figure 2).

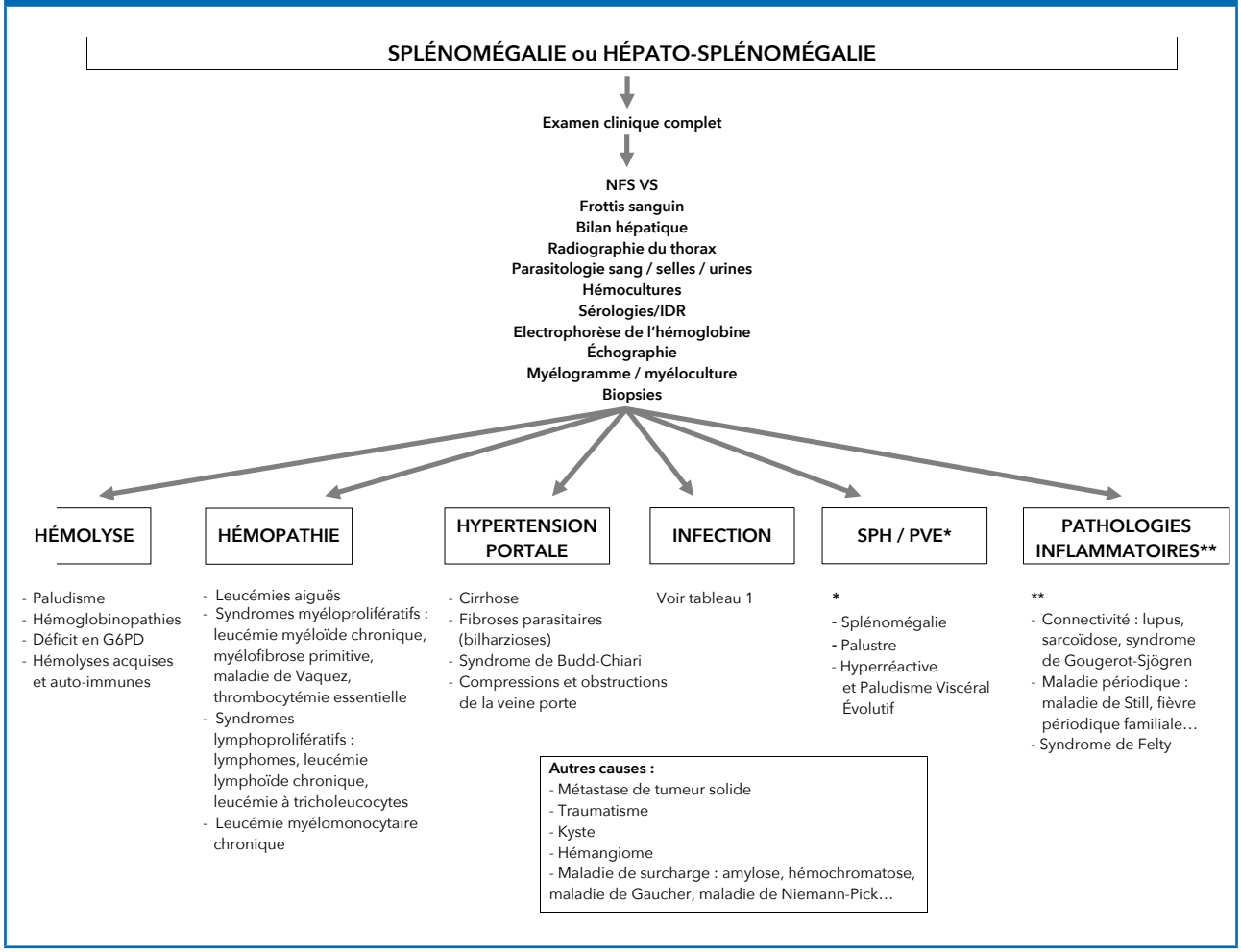
Diagnostic différentiel de la splénomégalie : tumeur rénale ou surrénale gauche, kyste ou tumeur de la queue du pancréas, tumeur de l'angle colique gauche ; splénomégalies ni infectieuses ni parasitaires : hémoglobinopathies, hypertension portale, hématome… (figure 2).

Les complications des splénomégalies sont l'hypersplénisme (pancytopénie périphérique, anémie régénérative), l'infarctus et la rupture. L'asplénie vraie (congénitale ou splénectomie) ou fonctionnelle (infarctus au cours des hémoglobinopathies) expose par immunodépression aux infections par les bactéries capsulées (pneumocoques, méningocoques, *Haemophilus influenzae*), les salmonelles et les *Babesia*. La vaccination et l'antibioprophylaxie à base de pénicilline orale permettent de prévenir les infections à bactéries capsulées.

Tableau 1. Principales maladies infectieuses responsables d'une splénomégalie

Bactérioses	Viroses	Parasitoses	Mycoses
Fièvre typhoïde Brucellose Borrelioses Bartonelloses Rickettsioses Leptospiroses Septicémies/endocardites Abcès à pyogènes Granulomatoses (tuberculose, syphilis…)	Mononucléose infectieuse Cytomégalovirose Hépatites virales Rubéole VIH (primoinfection) Arboviroses	Paludisme Leishmaniose viscérale Bilharzioses Trypanosomoses Hydatidose Abcès amibien Toxoplasmose Babésioses Toxocarose	Histoplasmoses Blastomycoses Coccidioidomycoses

Figure 2. Conduite à tenir devant une splénomégalie ou une hépato-splénomégalie tropicale



Adénopathies infectieuses

1. Savoir reconnaître des tuméfactions de nature autre que ganglionnaire

Selon la localisation :
- cervicale latérale : tumeur ou inflammation parotidienne ou sous-maxillaire, anévrisme, abcès du sterno-cléido-mastoïdien ;
- cervicale antérieure : kyste du tractus thyréoglosse, tumeur de la thyroïde ;
- axillaire : hidrosadénite (maladie de Verneuil) ;
- inguinale : hernie étranglée, maladie de Verneuil, phlébite de la crosse de la saphène, abcès ;
- toutes localisations : kyste, lipome.

2. Reconnaître le caractère infectieux ou tumoral d'une adénopathie (tableau 1)

Tableau 1. Éléments cliniques orientant vers une cause infectieuse ou tumorale

	Adénopathie infectieuse	Adénopathie tumorale*
Adénopathie		
- consistance	Rénitente	Dure ± fixée
- sensibilité	+	±
- signes inflammatoires	+	±
- abcédation, fistulisation	Possible	-
- signes de compression	–	Possible
Signes régionaux	Lymphangite, lésion d'inoculation	Rechercher une tumeur primitive
Évolution	Aiguë, subaiguë	Subaiguë, chronique

* Métastase, lymphomes

3. Réunir les éléments utiles au diagnostic étiologique

Éléments cliniques (tableau 1) :
- caractéristiques ganglionnaires : date d'apparition, taille, aspect, nombre, atteinte d'une ou plusieurs aires ganglionnaires ;
- porte d'entrée loco-régionale : plaie, piqûre, morsure, relations sexuelles ;
- signes généraux et signes cliniques associés.

Éléments paracliniques :
- outre les examens de routine (voir le chapitre « Fièvre aiguë. Examen clinique en infectiologie tropicale ») ;
- radiographie thoracique, échographie abdominale, tomodensitométrie pour rechercher des adénopathies profondes (tuberculose, histoplasmose et autre mycose endémique, lymphome, sarcoïdose) ;

- ponction ganglionnaire, examen simple, non invasif, très utile au diagnostic d'adénopathie infectieuse : la présence de pus affirme la nature infectieuse de l'adénopathie. Le matériel prélevé permet :
  - l'examen direct du frottis après coloration : Gram, Ziehl, May Grunwald Giemsa ;
  - la mise en culture sur milieux ordinaire, de culture pour mycobactéries (tableau 3) et de Sabouraud ;
- biopsie/exérèse chirurgicale, elle s'impose quand la preuve étiologique manque. L'examen anatomopathologique a surtout pour but de différencier une cause tumorale d'une cause infectieuse (bartonellose, mycobactériose, toxoplasmose…).

4. Adénopathies localisées

Le diagnostic est simple quand l'adénopathie est satellite d'une infection cutanée ou muqueuse :
- amygdalites ;
- érysipèle : streptocoque ß-hémolytique ; érysipéloïde ou rouget du porc : *Erysipelothrix rhusiopathiae* ; pyodermite ; pasteurellose : *P. multocida* ;
- charbon : *B. anthracis* ;
- zona, primo-infection herpétique.

Une forme clinique particulière est l'adénophlegmon sous-angulomaxillaire qui peut être dû à :
- un germe pyogène (*S. aureus*, *S. pyogenes*) ;
- ou correspondre à une actinomycose cervico-faciale, infection d'origine bucco-dentaire due le plus souvent à *Actinomyces israeli*, bacille à Gram positif anaérobie sensible à la pénicilline G (10 à 20 millions d'U/jour par voie veineuse pendant 4 à 6 semaines puis amoxicilline per os 2 à 4 g/j pendant 3 mois). Un drainage chirurgical est souvent nécessaire.

En l'absence d'infection cutanée ou muqueuse cliniquement évidente, il faut rechercher une lésion d'inoculation parfois patente (ex : charbon pesteux) ou méconnue sous la forme d'un petit nodule indolore (bartonellose) ou cachée (chancre génital surtout chez la femme) (tableaux 2 et 3).

Les adénopathies volumineuses (photo 1), qui peuvent se fistuliser (écrouelles : photo 2), en particulier au niveau du cou, font évoquer la tuberculose (voir le chapitre « Tuberculose ») ou l'histoplasmose (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).

Les adénopathies inflammatoires (bubon), dans un contexte fébrile et toxique, font suspecter la peste (voir le chapitre « Peste »).

Photo 1. Volumineuse adénopathie cervicale de tuberculose
(E. Pichard, SMIT, CHU d'Angers)

Photo 2. Ecrouelle cervicale
(S. Jauréguiberry, SMIT, CHU Pitié-Salpêtrière. Paris)

Tableau 2. Adénopathie(s) localisée(s) avec lésion d'inoculation		
Étiologie	**Confirmation diagnostique**	**Traitement**
Bartonellose*	Examen direct du pus (coloration de Whartin-Starry), PCR *Bartonella henselae*, sérologie *B. henselae*, biopsie (voir le chapitre « Bartonelloses »)	Ponction du pus Azithromycine
Rickettsioses à tiques	Biopsie escarre, PCR, culture, sérologie	Doxycycline
Tularémie	Sérologie *Francisella tularensis*	Doxycycline ± aminoside
Peste	Examen direct du pus, culture, test de diagnostic rapide (voir le chapitre « Peste »)	Aminoside ou doxycycline
Syphilis Chancre mou LGV**	VDRL, test tréponémique (TPHA, CLIA) ; examen direct au microscope à fond noir Culture du pus bubonique (*Haemophilus ducreyi*) Sérologie *Chlamydia trachomatis* (voir le chapitre « Ulcérations génitales »)	Pénicilline, doxycycline Ceftriaxone, Azithromycine Doxycycline
Trypanosomose africaine Trypanosomose américaine	Mise en évidence du trypanosome, sérologie (voir le chapitre « Trypanosomose américaine »)	Trypanocides
Leishmanioses cutanées	Mise en évidence des leishmanies, PCR, culture	Stibiogluconate, pentamidine
Sporotrichose	Biopsie cutanée, ponction de nodules, examen direct, culture du pus sur milieu de Sabouraud	Iodure de potassium, Itraconazole, Amphotéricine B
BCGite	Post-vaccin BCG	Abstention

* Lymphoréticulose bénigne d'inoculation ou maladie des griffes du chat
** Lymphogranulomatose vénérienne

Tableau 3. Adénopathie(s) localisée(s) sans lésion d'inoculation		
Étiologie	**Confirmation diagnostique**	**Traitement**
Mycobactérioses - *M. tuberculosis* - *M. avium*, *M. scrofulaceum*	examen direct (BAAR), PCR sur pus ou biopsie, culture sur milieu liquide ou solide (type Löwenstein)	Antituberculeux ; si suspicion de mycobactérie non tuberculeuse, attendre résultats de l' antibiogramme
Histoplasma var. *duboisii*	Examen direct, sérologie	Itraconazole
Toxoplasmose	Sérologie	Aucun si immunocompétent
Lymphomes, maladie de Castleman (HHV-8) ; métastase	Anatomopathologie	

5. Polyadénopathies superficielles

L'origine est le plus souvent virale, entre autres VIH, parfois parasitaire ou bactérienne (tableau 4).

Le diagnostic repose sur les sérologies, plus rarement sur la mise en évidence des bactéries ou des parasites (trypanosomes, leishmanies, microfilaires).

Ailleurs, il peut s'agir d'une maladie hématologique : lymphome, LLC,… d'une maladie générale : sarcoïdose, lupus, maladie de Kawasaki, maladie de Whipple,… ou d'une allergie médicamenteuse.

Tableau 4. Principales causes infectieuses de polyadénopathies superficielles

Virales ++	Parasitaires	Bactériennes
VIH Mononucléose infectieuse Cytomégalovirose Rubéole - Rougeole Adénoviroses	Toxoplasmose Trypanosomoses africaine et américaine Leishmaniose viscérale Filarioses lymphatiques	Syphilis secondaire Brucellose Mycobactérioses (rechercher une immunodépression)

Infections buccales

- La cavité buccale est naturellement colonisée par un grand nombre d'espèces bactériennes cosmopolites aérobies (streptocoques, *Neisseria*…), anaérobies (*Fusobacterium*, *Veillonella*, actinomycètes…) et par des levures (*Candida*) en petite quantité. Dans certaines conditions (mauvaise hygiène, carences nutritionnelles, diabète, immunodépression, irritation locale) elles peuvent se comporter comme des agents opportunistes, infecter la cavité buccale et éventuellement diffuser dans les tissus voisins ou à distance.
- Des micro-organismes exogènes peuvent aussi infecter la cavité buccale, qu'ils soient cosmopolites (herpès, entérovirus…) ou limités au milieu tropical (tréponèmes non vénériens, agents des mycoses profondes, leishmanies, bacilles de Hansen, du charbon…)
- Les infections buccales peuvent présenter des particularités liées à des facteurs fréquents dans le milieu tropical (retard à la consultation, malnutrition, climat...).
- Les atteintes les plus fréquentes sont représentées par la primo-infection herpétique, les différentes formes de candidose orale et les problèmes infectieux en rapport avec une pathologie plus spécifiquement dentaire.

1. Examen de la cavité buccale

- Il est effectué de façon rigoureuse avec un abaisse langue et un bon éclairage permettant l'examen systématique des différentes parties de la bouche : langue (faces supérieure et inférieure, bords latéraux), dents et gencives, faces internes des joues, faces internes et externes des lèvres, palais, oropharynx.
- Il s'accompagne parfois d'un palper (protégé) des lésions ainsi que des aires ganglionnaires cervicales.
- L'examen de la cavité buccale, par l'intérêt des renseignements qu'il peut apporter sur l'état de santé d'un patient (mise en évidence d'une candidose buccale révélant un SIDA), mériterait d'être effectué de façon systématique au cours de tout examen général.

2. Examens complémentaires

- La radiographie rétro-alvéolaire et les clichés panoramiques sont utiles pour évaluer l'étendue des infections des dents et de leurs supports ; l'échographie, la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique apprécient leur extension loco-régionale (tissus mous cervicaux, sinus, adénopathies, os).
- Les prélèvements microbiologiques sont surtout utiles en cas de diffusion locorégionale ou à distance (hémocultures) de l'infection.
- Le cytodiagnostic est un examen à la fois simple, rapide, peu coûteux et susceptible, dans des mains entraînées, d'apporter à peu de frais des renseignements déterminants au cours de certaines affections (herpès, maladies bulleuses...).

3. Infections des dents et de leurs supports

- Elles concernent les dents, les ligaments alvéolo-dentaires, les gencives, les alvéoles osseuses, le cément. Une carie est habituellement le point de départ de l'infection (tableau 1).

Tableau 1. Principales infections dentaires				
Infection	**Mécanisme**	**Symptômes**	**Conséquences**	**Traitement**
Carie dentaire	Destruction de l'émail, de la dentine puis de la pulpe par la prolifération de bactéries de la plaque dentaire, favorisée par la mauvaise hygiène, les sucres	Douloureuse si atteinte de la pulpe, cavité dentaire Dent grise	Pulpite Destruction de la dent	Soins de dentisterie Antiseptiques locaux
Pulpite	Infection de la pulpe dentaire	Douleur au froid, au chaud, au sucre, à la percussion latérale Vitalité de la pulpe +	Granulomes apicaux Abcès apicaux	
Desmontite	Infection du ligament alvéolo-dentaire	Douleur pulsatile augmentée par le chaud, le décubitus, la percussion axiale, calmée par le froid Perte de la vitalité de la pulpe		
Gingivite	Inflammation et/ou infection des gencives	Pyorrhée Hypertrophie Saignements Ulcérations, nécrose des gencives	Déchaussement des dents	Antiseptiques locaux Antibiothérapie si gingivite ulcéro-nécrotique
Parodondite	Infection de l'ensemble des supports dentaires	Douleur, signes de suppuration locaux, syndrome infectieux	Destruction des tissus de support Déchaussement des dents	Soins de dentisterie (débridement mécanique) Antibiothérapie si parodontite aggressive localisée/ généralisée
Alvéolites suppurées Abcès apical Ostéites Cellulites	Suppurations locales des cavités osseuses des maxillaires ou des tissus mous	Signes d'infection généraux et locaux	Chronicité Extension locorégionale Bactériémie	Antibiothérapie systématique

- Le risque est l'extension régionale de l'infection (ostéite maxillaire, cellulite, adénite cervicale, sinusite maxillaire, thrombophlébite jugulaire avec emboles septiques pulmonaires du syndrome de Lemierre) et la diffusion de l'infection à distance (bactériémie, endocardite, emboles septiques, actinomycose pulmonaire) :

Toute intervention sur les dents et leurs supports nécessite une chimioprophylaxie chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse (porteurs de prothèse valvulaire, ayant un antécédent d'endocardite infectieuse, ou porteurs d'une cardiopathie cyanogène).

- Traitement : en règle générale, l'antibiothérapie systémique est indiquée pour les atteintes les plus sévères (tableau 1), et en présence de fièvre, d'un trismus, d'adénopathies, ou d'oedème persistant/évolutif chez les patients immunodéprimés. Elle est associée aux soins locaux (paragraphe 4.3). Le choix de l'antibiothérapie peut varier en fonction de l'infection dentaire. Le traitement de première intention repose généralement sur l'amoxicilline, les macrolides (azithromycine, clarithromycine, spiramycine), ou la clindamycine. En cas d'échec, sur l'amoxicilline-acide clavulanique ou l'association d'amoxicilline et du metronidazole.

4. Infections de la muqueuse buccale

4.1. Diagnostic différentiel des infections buccales

- La pathologie buccale ne se résume pas aux maladies infectieuses :
  - des pathologies inflammatoires, générales, tumorales bénignes ou malignes peuvent comporter des manifestations buccales (tableau 2) ; la pigmentation gris-bleu des gencives au cours de l'insuffisance surrénalienne (tuberculose) ne doit pas être confondue avec celle des tatouages traditionnels.
  - des maladies dermatologiques ou systémiques ont parfois des localisations buccales qui peuvent être au premier plan de la symptomatologie ; certaines peuvent être fébriles (érythème polymorphe muqueux ou syndrome de Stevens-Johnson, maladie de Kawasaki…) (tableau 2).
- Le diagnostic positif de ces affections, parfois urgent, relève d'un avis spécialisé.
- De même, l'avis d'un dentiste ou d'un stomatologue est indiqué en cas de suspicion d'atteinte dentaire ou parodontale.

4.2. Principales infections buccales

Dans le tableau 2, figurent les principales affections pouvant être observées dans ce contexte, classées à partir du signe d'examen clinique le plus significatif. Seuls sont signalés des signes facilement identifiables, y compris par l'agent de santé n'ayant pas une grande expérience de la pathologie buccale ou dermatologique.

4.2.1. Ulcérations buccales

Elles sont très fréquentes et font en général suite à une éruption bulleuse ou vésiculeuse rapidement rompue du fait du siège buccal et de ce fait rarement visible ; ces ulcérations sont souvent recouvertes d'un enduit fibrineux blanchâtre, pseudo-membraneux, à distinguer des « plaques blanches » candidosiques ou leucoplasiques. Les ulcérations linguales peuvent rarement être dues à une actinomycose et simuler un cancer (voir le chapitre « Actinomycoses et nocardioses »).

4.2.2. Angines

Elles ne concernent par définition que la région pharyngo-amygdalienne, mais certaines infections peuvent prédominer, transitoirement ou plus longtemps au niveau d'autres parties de la muqueuse buccale (primo-infection herpétique, chancre syphilitique…) ; elles s'ajoutent ainsi à la pathologie plus spécifique de cette région (angines streptococciques, virales, diphtérie, mononucléose infectieuse…) (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).

4.2.3. Gingivo-stomatites virales

L'herpès en est la cause la plus fréquente :

- La primo infection est fréquente chez l'enfant (voir le chapitre « Herpès »). Sa guérison survient spontanément en une dizaine de jours. L'aciclovir (oral ou i.v.) n'est formellement indiqué que dans les formes sévères et/ou celles de l'immunodéprimé.
- Les récurrences, surtout labiales, surviennent dans 30 à 50 % des cas. Elles ne relèvent que de soins antiseptiques locaux (photo 1).

Photo 1. Gingivo-stomatite herpétique

Leucoplasie chevelue

Due au virus EBV, elle est caractérisée par des stries blanchâtres épaisses sur les bords de la langue et se voit surtout au cours du SIDA (photo 2). Elle régresse sous le simple effet de la restauration immunitaire due aux antirétroviraux.

Photo 2. Leucoplasie chevelue de la langue

Maladie de Kaposi

Cet angiosarcome du au virus HHV8 est souvent liée à l'infection par le VIH. Les localisations buccales siègent au niveau du palais ou des gencives et se traduisent par des macules ou des bourgeonnements rouge-violacés (photo 3). Les formes minimes régressent sous traitement antirétroviral efficace.

Photo 3. Kaposi gingival

Autres gingivo-stomatites virales

Le zona des branches maxillaires du trijumeau se traduit par une éruption de la cavité buccale (photo 4). La varicelle, les coxsackies, les papillomavirus peuvent se traduire par des lésions bulleuses ou érosives (tableau 2).

Photo 4. Zona du palais (trijumeau)

4.2.4. Candidose orale

- Le muguet est constitué de dépôts blanchâtres dont l'ablation à l'aide de l'abaisse-langue est facile (photo 5). Il peut être rencontré chez le nourrisson et chez l'immunodéprimé (infection par le VIH, chimiothérapie…). Son traitement repose sur l'application d'antimycosiques locaux : amphotéricine B sous forme de suspension orale en bains de bouche, à garder 5 minutes en bouche avant de l'avaler ; miconazole en gel buccal ou sous forme de pastille muco-adhésive : nystatine en suspension orale ; fluconazole oral chez l'immunodéprimé, ou en cas de lésions modérées à sévères (voir le chapitre « Antifongiques »).
- La candidose érythémateuse et atrophique (langue « rôtie », diffusion possible au reste de la muqueuse buccale) se rencontre plus particulièrement chez le sujet porteur de prothèse dentaire ou au décours d'une antibiothérapie orale ou d'une corticothérapie générale prolongée.

Photo 5. Candidose buccale. Muguet
(ANOFEL 3. M. Feuilhade et C. Lacroix. Parasitologie-mycologie. CHU Saint Louis. Paris)

4.2.5. Syphilis

- Elle reste fréquente en milieu tropical.
- On peut identifier, au niveau de la muqueuse buccale, des lésions contemporaines des trois stades de la maladie :
  - primaire : il s'agit alors d'un chancre buccal, labial ou amygdalien notamment, unique, indolore, induré, accompagné d'adénopathies mais sans éruption ;
  - secondaire : à type de « plaques fauchées » du dos de la langue, de papules périlabiales, d'ulcérations muqueuses superficielles (photo 6) ; les lésions sont souvent douloureuses, multiples et peuvent être associées à une éruption ;
  - tertiaire, rares : leucoplasies, ulcères creusants.
- Certains caractères sémiologiques sont classiques : absence de douleur, adénopathie satellite, induration des lésions primaires.

- Le diagnostic repose sur les sérologies (cardiolipidiques non spécifiques : RPR, VDRL ; tréponémiques spécifiques : TPHA, FTA-ABS), qui sont toutefois négatives au début de la phase primaire (voir le chapitre « Ulcérations génitales »).

Photo 6. Syphilides de la langue

4.2.6. Tréponématoses endémiques

Le pian et le béjel symptomatiques sont encore rencontrés chez des sujets issus de zones reculées. Leur présentation clinique, en particulier au niveau buccal, rappelle souvent celle d'une syphilis secondaire vénérienne photo 7). Il n'est pas possible de distinguer une tréponématose endémique d'une syphilis vénérienne sur la seule foi des résultats des examens sérologiques (voir le chapitre « Tréponématoses endémiques »).

Photo 7. Béjel. Plaques muqueuses buccales

4.2.7. Charbon

Les localisations buccales évoluent vers une nécrose pseudo-membraneuse, des adénopathies et un œdème cervical (voir le chapitre « Charbon »).

4.2.8. Tuberculose

Les ulcérations de la tuberculose primaire de la bouche sont chroniques, indolores et s'accompagnent d'adénopathies cervicales.

4.2.9. Lèpre

Les lésions buccales à type de nodules hémorragiques sessiles sont observées dans 20 à 60 % des lèpres lépromateuses, elles sont consécutives à celles de la muqueuse nasale et peuvent atteindre la langue, les lèvres, le palais mou et le pharynx.

4.2.10. Mycoses profondes

Les atteintes buccales sont peu fréquentes, y compris dans les zones de forte endémie. Au cours des paracoccidioïdomycoses sud américaines, des ulcérations buccales peuvent être la localisation initiale de la mycose

ou accompagner les atteintes pulmonaires ; elle touchent les alvéoles et les gencives, plus rarement le palais et les lèvres (photo 8). L'histoplasmose peut aussi se manifester par des ulcérations buccales (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).

Photo 8. Paracoccidioïdomycose buccale

4.2.11. Leishmaniose cutanéo-muqueuse

Elle est exceptionnellement observée sur le continent africain. Les formes latino-américaines touchant le nez et la muqueuse buccale peuvent survenir des mois ou des années après la primo-infection (voir le chapitre « Leishmanioses »).

4.2.12. Noma (voir le chapitre « Infections de la peau, des tissus mous et des muscles »)

Tableau 2. Principales infections de la muqueuse buccale

Symptômes prédominants	Maladie	Description clinique	Remarques	*Diagnostics différentiels non infectiologiques*
Ulcération(s) buccale(s) (volontiers recouvertes d'un enduit pseudo-membraneux)	Primo-infection herpétique	Gingivo-stomatite diffuse, douleurs, fièvre, adénopathies	Fréquente, récidives labiales +++ ou endo-buccales +	*Aphtes* *Maladies bulleuses* *Lichen plan* *Maladies systémiques* *Tumeur ulcérée* *Traumatisme dentaire* *Agranulocytose*
	Varicelle	Éruption cutanée		
	Pied-main-bouche (coxsackie A16)	Éruption cutanée des extrémités		
	Herpangine	Atteinte postérieure		
	Primo-infection VIH	Fièvre, éruption cutanée, syndrome mononucléosique	Sérologie VIH négative au début	
	Syphilis primaire	Caractère indolore, adénopathie	Sérologies négatives au début	
	Syphilis tertiaire	Caractère indolore, base indurée, chronicité	Rare	
	Histoplasmose	Fièvre associée	Zones d'endémie de *H. capsulatum*	
	Tuberculose	Atteinte pulmonaire associée	Localisation exceptionnelle	
Plaques blanches	Candidose (muguet)	Décollement au grattage	Parfois associée au VIH	*Leuco-œdème ethnique* *Leucoplasie néoplasique* *Lichen plan*
	Leucoplasie chevelue	Atteinte des bords de la langue	Souvent associée au VIH	
	Syphilis tertiaire		Rare	
Lésions en relief	Papillomes viraux		Nombreux HPV possibles	*Tumeurs bénignes* *Tumeurs malignes*
	Syphilis secondaire	Éruption cutanée, plaque muqueuse génitale	Sérologies positives	
	Tréponématoses endémiques			
	Histoplasmose	Aspect bourgeonnant	Zones d'endémie de *H. capsulatum*	
	Leishmaniose muqueuse	Aspect violacé	Exceptionnelle en Afrique	
	Maladie de Kaposi		Souvent associée au VIH	
	Lépromes	Atteinte cutanée et nerveuse associée	Formes LL évoluées	

Tableau 2. Principales infections de la muqueuse buccale

Symptômes prédominants	Maladie	Description clinique	Remarques	*Diagnostics différentiels non infectiologiques*
Langue dépapillée	Syphilis secondaire	Éruption cutanée, atteinte de la muqueuse génitale	Sérologies positives	*Langue géographique* *Glossites carentielles (fer, vitamine B 12)*
	Tréponématoses endémiques			
	Candidose (atrophique)	Langue « rôtie » érythémateuse	Prothèse dentaire, antibiothérapie, parfois associée au VIH	
Taches rouges	Arboviroses (dengue…)	Purpura, gingivorragies	Fait craindre une dengue hémorragique	*Purpuras hématologiques* *Inflammations dermatologiques* *Néoplasies*
	Maladie de Kaposi	Aspect violacé, plan ou relief	Souvent associée au VIH	
Inflammation gingivale	Gingivite ulcéro-nécrotique	Terrain débilité, mauvaise hygiène, ulcérations papillaires Atteinte dentaire	Parfois associée au VIH, peut évoluer vers un noma	*Maladies bulleuses* *Lichen plan*
	Parodontite	Atteinte dentaire	Tréponématoses endémiques stomatologiques	
Chéilite	Syphilis	Caractère indolore, éruption cutanée et plaques génitales	Sérologies tréponémiques	*Chéilite actinique* *Néoplasies* *Lichen plan* *Lupus* *Tic de léchage ou de mordillement* *Eczéma* *Maladie de Kawasaki* *Perlèche de macération* *Chéilite granulomateuse*
	Tréponématoses endémiques			
	Herpès (récurrences)	Lésions en bouquet	Fréquent	
	Impétigo	Croûtes d'aspect jaunâtre	Fréquent	
	Furoncle lèvre sup		Risque de staphylococcie maligne	
	Perlèche angulaire candidosique			
Fistule cervico-faciale	Fistule dentaire	Lésion dentaire	Prise en charge stomatologique	
	Actinomycose	Grains jaunes		
	Noma	Ulcération délabrante altération de l'état général	Prise en charge médico-chirurgicale	

4.3. Traitement symptomatique des infections de la muqueuse buccale

- Outre les traitements étiologiques spécifiques, un traitement symptomatique est souvent utile, notamment en cas de lésions ulcérées : tamponnement de lésions avec du violet de gentiane à 0,25 % en solution aqueuse ou, mieux, bains de bouche avec un antiseptique buccal dilué : hexétidine, chlorhexidine, polyvidone iodée.
- Les préparations mentholées sont contre-indiquées avant l'âge de 30 mois.
- La xylocaïne visqueuse en application locale soulage transitoirement les douleurs mais ne doit pas être déglutie sous peine d'entraîner une anesthésie du carrefour pharyngo-laryngé susceptible d'être à l'origine de fausses routes.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :
http://www.who.int/topics/en/

Infections respiratoires hautes : rhino-pharyngites, angines, sinusites, otites, infections ORL tropicales

Les rhinopharyngites, les angines, les sinusites et les otites sont des infections cosmopolites aiguës touchant surtout l'enfant. Dans les pays tropicaux, elles posent un problème de prise en charge aux niveaux 1 et 2 de la pyramide sanitaire (voir le chapitre « Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) »). Ces infections respiratoires aiguës hautes entraînent une mortalité bien moindre, à cet âge, que les infections respiratoires aiguës basses (voir le chapitre « Infections respiratoires basses ») mais elles peuvent être la source de graves séquelles (surdité, cardiopathie rhumatismale). Certaines infections ORL bactériennes et surtout mycosiques sont répandues en milieu tropical et touchent essentiellement l'adulte. Elles nécessitent un diagnostic biologique et une prise en charge thérapeutique aux niveaux plus élevés de la pyramide sanitaire et sont la source d'invalidités et de séquelles.

1. Rhinopharyngites

La rhinopharyngite aiguë est une inflammation ou une infection simultanée des fosses nasales et du pharynx dont l'origine est quasiment toujours virale : rhinovirus, coronavirus, *Myxovirus influenzae* et *para-influenzae*, virus respiratoire syncytial, adénovirus, entérovirus. Elle prédomine chez l'enfant de 6 mois à 6 ans (« maladie d'adaptation »).

La transmission se fait par voie aérienne. Après une incubation courte de 2 à 3 jours, le tableau associe fièvre, douleurs pharyngées, obstruction nasale, rhinorrhée aqueuse puis muco-purulente, fièvre habituellement modérée, possiblement élevée chez le jeune enfant.

La muqueuse est inflammatoire avec parfois un écoulement postérieur. Des adénopathies sous angulo-maxillaires sont fréquentes.

La rhinopharyngite peut s'associer à une otite moyenne aiguë congestive (otoscopie systématique chez l'enfant), une sinusite aiguë et/ou une bronchite aiguë selon le tropisme du virus en cause. Chez le nourrisson, le tableau peut parfois être trompeur sous la forme d'une gastro-entérite aiguë fébrile.

L'évolution est favorable en une semaine. Une surinfection bactérienne peut parfois survenir (*Haemophilus*, pneumocoque), faisant persister ou réapparaître la fièvre : otite purulente, sinusite purulente, ethmoïdite. Des formes récidivantes ou chroniques existent, plus fréquentes chez les enfants en collectivité. Des facteurs favorisants sont à rechercher (allergie, tabagisme passif, pollution).

Le traitement est toujours symptomatique : antipyrétiques (paracétamol, salicylés, prévention des convulsions chez le nourrisson), lavages avec du soluté physiologique, aspirations des sécrétions nasales. Il faut privilégier les mesures d'hygiène et éviter toute antibiothérapie systématique, le plus souvent inutile. L'antibiothérapie n'est à initier d'emblée que s'il existe une complication bactérienne précoce ou chez l'enfant à risque (immunodéprimé). En dehors de ces situations particulières, une antibiothérapie différée est à proposer en cas de suspicion de surinfection bactérienne (fièvre persistante au-delà de 4 jours). Le choix de l'antibiothérapie repose sur les mêmes principes que pour l'otite moyenne aiguë (OMA) purulente.

2. Angines (tableau 1)

Définition : douleur de gorge avec sensation de striction, dysphagie, syndrome infectieux, parfois adénopathies sous-maxillaires.

Seules les angines bactériennes sont à traiter.

Tableau 1. Différentes angines et leurs étiologies

Angine érythémateuse ou érythématopultacée	Angine à fausses membranes	Angine ulcéro-nécrotique	Angine vésiculeuse
Streptocoque A Virus	EBV (MNI) *C. diphtheriae*	Angine de Vincent (fusobactéries) Agranulocytose Hémopathies malignes Syphilis	Herpès Coxsackie A (herpangine)

2.1. Angines érythémateuses ou érythémato-pultacées

Il est important de suspecter ou de diagnostiquer la responsabilité des streptocoques A ß-hémolytiques afin d'entreprendre un traitement destiné à prévenir le rhumatisme articulaire aigu (RAA). Le tableau a un début brutal, fébrile avec inflammation du pharynx (annexes lymphoïdes), douleur constrictive de la gorge, augmentée à la déglutition. Une otalgie est possible. Il existe une hypertrophie ganglionnaire locorégionale. L'angine s'observe le plus souvent chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte de moins de 40 ans. Les angines érythémateuses (photo 1) ou érythémato-pultacées sont le plus souvent d'origine virale. L'étiologie est bactérienne (le plus souvent streptocoque A) dans 10 à 25 % des cas chez l'adulte et 25 à 40 % des cas chez l'enfant de 3 à 14 ans. Chez l'enfant, l'examen clinique ne permet pas de déterminer l'étiologie virale ou bactérienne.

Photo 1. Angines érythémateuses

Chez l'adulte, le score de Mac Isaac permet de la déterminer de façon probabiliste. Il faut additionner les points suivants :
- fièvre > 38 °C = 1 ;
- absence de toux = 1 ;
- adénopathies cervicales antérieures = 1 ;
- atteinte amygdalienne (augmentation du volume ou exsudat) = 1 ;
- âge : 15 à 44 ans = 0, à partir de 45 ans = moins 1.

Le score permet d'estimer la probabilité de l'étiologie streptococcique :
- score de 0 à 1 : probabilité faible ;
- score de 2 à 3 : probabilité plus forte, mais < 50 % ;
- score 4 : probabilité > 50 % ;
- score 5 : probabilité 75 %.

La difficulté principale est d'identifier parmi les angines de l'enfant celles suspectes d'être des angines à streptocoque nécessitant une antibiothérapie (figure 1).

Le diagnostic microbiologique repose actuellement sur les tests de diagnostic rapide (TDR) du streptocoque réalisé par le médecin par écouvillonnage des amygdales. Si disponible, le TDR doit être réalisé chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans et chez les adultes avec un score de Mac Isaac > 2. La réponse est obtenue en quelques minutes. Le prélèvement de gorge pour culture classique nécessite la présence d'un laboratoire de bactériologie (tableau 2).

Tableau 2. Principales bactéries pathogènes mises en évidence par le prélèvement de gorge

Corynebacterium diphtheriae Tréponème	Streptocoques A ß-hémolytiques Gonocoques	Association fuso-spirillaire (anaérobies)

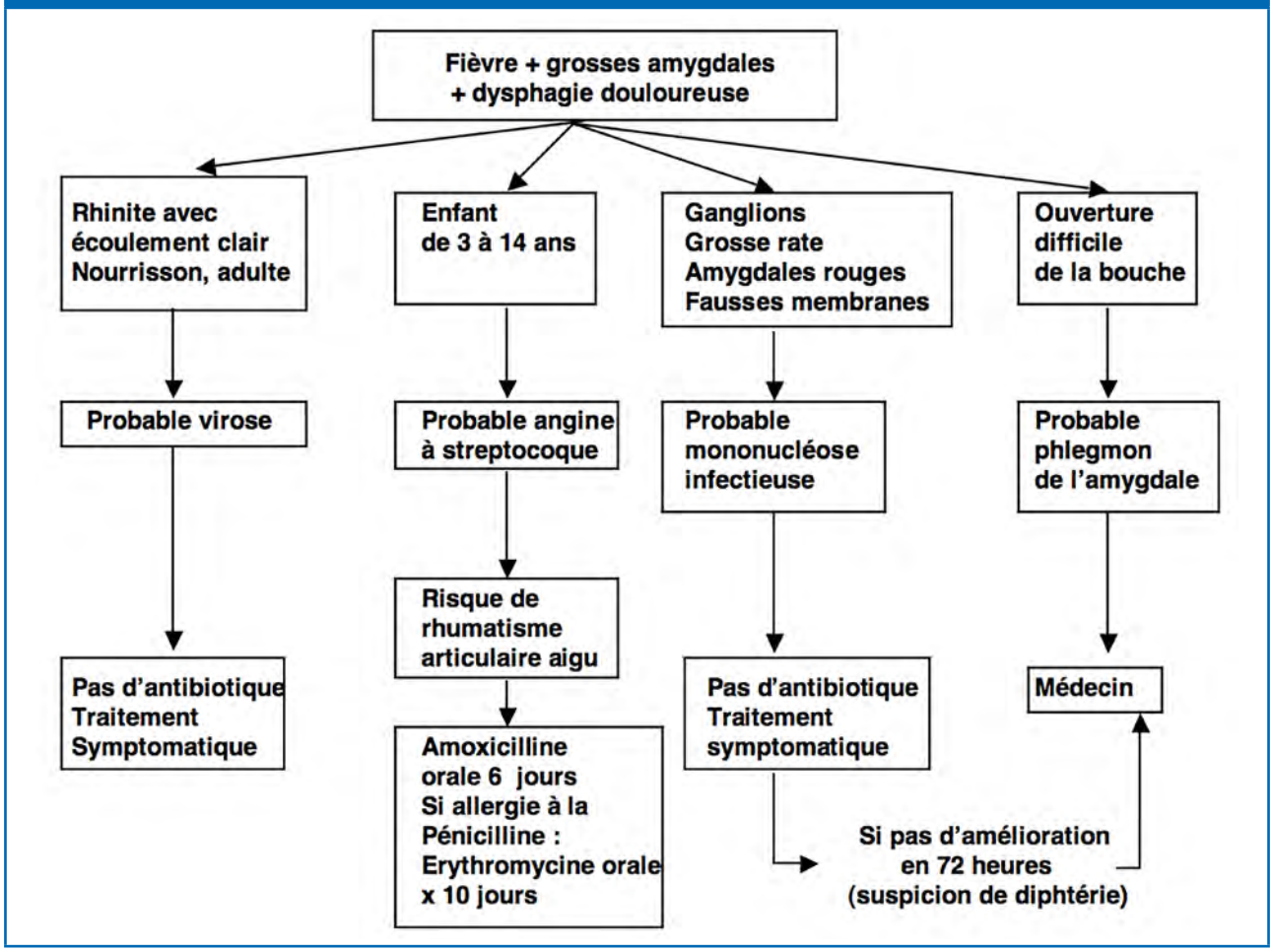
Le traitement classique reposait sur la pénicilline V pendant 10 jours. Un raccourcissement du traitement est actuellement possible avec certains antibiotiques. Le traitement étiologique ou présomptif des angines à streptocoque repose actuellement sur l'amoxicilline à la dose de 2 g/jour (en 2 prises) chez l'adulte et de 50 mg/kg/jour (en 2 prises) chez l'enfant pendant 6 jours. Les macrolides (érythromycine) sont recommandés en cas d'allergie aux pénicillines. Pour les macrolides, la durée de traitement est classiquement de 10 jours mais avec certains macrolides, cette durée peut être raccourcie : la clarithromycine ou la josamycine peuvent être prescrits pour une durée de 5 jours, l'azithromycine pour une durée de 3 jours. Le traitement ne diminue pas toujours la durée des signes (5 à 7 jours) mais prévient le RAA.

En milieu tropical, ce traitement antibiotique est systématique devant toute angine érythémateuse ou érythématopultacée jusqu'à l'âge de 25 ans afin d'éviter la survenue du RAA.

2.2. Autres angines

Voir tableau 1 et chapitres « Infections par le CMV et l'EBV », « Diphtérie », « Herpès (HSV-1, HSV-2) », « Infections par les entérovirus », « Ulcérations génitales ».

Figure 1. Conduite à tenir devant une angine érythémateuse ou érythématopultacée (niveau 1)



3. Sinusites

La sinusite est une infection d'une ou plusieurs cavités para nasales (sinus maxillaires, frontaux, ethmoïdaux, sphénoïdaux), habituellement concomitante d'une rhinopharyngite.

3.1. Ethmoïdite aiguë purulente

Elle survient chez le nourrisson et l'enfant. Elle associe une atteinte générale marquée (fièvre élevée à 39-40 °C, céphalées, prostration) à une rhinorrhée purulente et un oedème extensif aux paupières depuis l'angle interne de l'oeil. Si disponible, le scanner confirme le diagnostic. L'hospitalisation s'impose pour antibiothérapie urgente. L'ethmoïdite aiguë de l'enfant est fréquemment due à *Haemophilus influenzae* capsulé type b (qui peut être prévenu par la vaccination) mais aussi à *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*. L'ethmoïdite impose une antibiothérapie parentérale urgente par une céphalosporine de 3e génération associée à un aminoside. Une intervention chirurgicale est nécessaire en cas de forme compliquée (abcès sous périosté) ou en l'absence d'amélioration malgré l'antibiothérapie.

3.2. Sinusite aiguë maxillaire

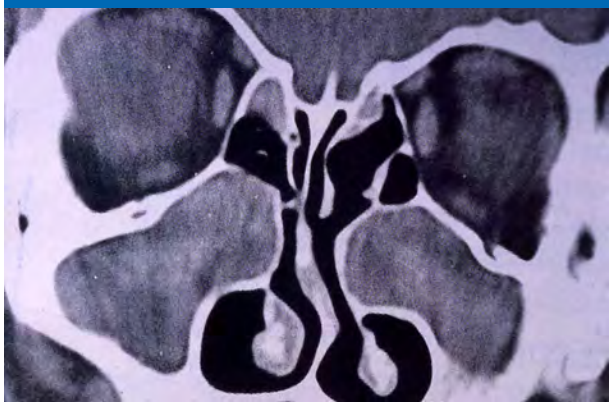
Elle est possible à partir de 5 ans et elle est la forme prédominante de l'adulte. Il s'agit le plus souvent d'une rhino-sinusite congestive, d'origine virale, contemporaine d'une rhinopharyngite. Aux signes de la rhinopharyngite s'ajoutent

des douleurs bilatérales modérées des sinus maxillaires (douleurs sous-orbitaires). Parfois, une surinfection bactérienne entraîne une sinusite aiguë purulente. La sinusite maxillaire purulente donne, dans un contexte de fièvre, parfois élevée, persistant au-delà des 3 jours habituels de la rhinopharyngite, une douleur sous-orbitaire continue, pulsatile, souvent unilatérale, accentuée par la tête penchée en avant, associée à un mouchage purulent homolatéral (l'hyperalgie sans mouchage caractérise la sinusite bloquée).

La sinusite aiguë frontale, donne une symptomatologie identique, avec une localisation sus-orbitaire des douleurs. Les sinusites frontales se compliquent plus souvent.

La rhinoscopie retrouve une muqueuse congestive et un écoulement purulent du méat moyen (pour la sinusite maxillaire). La radiographie des sinus (incidences nez-menton plaque et nez-front plaque) montre une opacité totale ou un niveau liquide de la (des) cavité(s) concernée(s) (photo 2). Si disponible, le scanner des sinus est préférable à la radio. Les infections dentaires favorisent les sinusites maxillaires, habituellement unilatérales dans ce cas.

Photo 2. Sinusite maxillaire bilatérale : radiographie



3.3. Sinusite aiguë sphénoïdale

Elle se manifeste essentiellement par des douleurs profondes rétro-orbitaires irradiant vers la périphérie du crâne. Ces douleurs, au premier plan, sont tenaces, insomniantes, non calmées par les antalgiques habituels et associées à une rhinorrhée postérieure coulant sur la paroi postérieure du pharynx (signe du rideau). L'imagerie de référence est le scanner car la radiographie de profil pour visualiser le sinus sphénoïdal est souvent prise en défaut. Le risque majeur est la thrombose du sinus caverneux. Les bactéries responsables peuvent être *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Moraxella catarrhalis*, mais aussi *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* dans cette localisation. La sinusite sphénoïdale requiert une association antibiotique parentérale.

3.4. Sinusite purulente

Lors d'une sinusite purulente, un prélèvement à visée bactériologique peut être réalisé par aspiration directe du pus au niveau du méat moyen (lieu de drainage des sinus maxillaires). Les principaux germes responsables de sinusites purulentes communautaires sont *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, puis *Moraxella catarrhalis* ; streptocoque A et anaérobies sont rares, ainsi que *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* (sinusite ethmoïdale ou sphénoïdale). Les sinusites nosocomiales (intubation nasotrachéale) sont dues à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia* et autres bacilles Gram négatif.

Les complications peuvent être orbitaires (abcès, cellulite, compression oculaire), méningo-encéphaliques (méningite, abcès cérébral ou extra-dural, empyème sous-dural) et thrombo-emboliques (thrombophlébite cérébrale). Des épisodes infectieux répétés, insuffisamment traités ou entretenus par des facteurs prédisposants (dents, allergie, polypose nasosinusienne, pollution, tabagisme…) peuvent conduire à une sinusite chronique maxillaire et/ou frontale. L'identification du germe est importante pour adapter l'antibiothérapie.

Pour les sinusites frontales ou maxillaires, l'antibiothérapie n'est indiquée que devant la persistance ou l'importance des symptômes évoquant une sinusite purulente, notamment en cas de symptômes et fièvre persistants au-delà de 4 jours. La durée du traitement est de 7 à 10 jours. Il associe des lavages de nez au sérum physiologique pluriquotidiens, des rhinocorticoides et des antibiotiques. Les antibiotiques recommandés sont les mêmes que

pour l'otite moyenne aiguë (OMA) purulente. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués ; les corticoïdes peuvent être utilisés en cure courte (3 à 5 jours, prednisone 0,5-1 mg/kg/jour) en cas de sinusite aiguë hyperalgique.

En cas d'échec du traitement médical, un drainage de sinus peut s'avérer nécessaire.

3.5. Sinusite aspergillaire

La sinusite peut également être d'origine fongique, plus fréquente en milieu tropical. Les espèces les plus fréquentes sont *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergilus niger*. Il existe des formes invasives surtout chez les patients immunodéprimés. La greffe aspergillaire est le plus souvent visible sur le scanner des sinus (par ordre de fréquence dans le sinus maxillaire, sphénoidal, frontal). Le traitement est chirurgical.

4. Otites

4.1. Otite moyenne aiguë (OMA)

Elle est définie comme une inflammation aiguë de l'oreille moyenne.

L'OMA purulente est définie par l'existence d'un épanchement purulent ou mucopurulent dans la caisse du tympan. De nombreuses OMA sont d'origine virale, déclenchées par une rhinopharyngite contiguë : OMA congestives. La surinfection bactérienne est impliquée dans le processus inflammatoire dans 60 à 70 % des cas. *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* sont les bactéries le plus fréquemment retrouvées, mais le pneumocoque est associé à un risque de complications plus élevé. Les autres bactéries retrouvées sont *Moraxella catarrhalis*, et plus rarement *Streptococcus pyogenes* groupe A, *Staphylococcus aureus*, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, anaérobies.

L'OMA est surtout une pathologie pédiatrique consécutive aux nombreuses infections virales rhinopharyngées de l'enfance, moins fréquente après 6 ans.

L'OMA congestive, la plus fréquente, est une inflammation de l'oreille moyenne contemporaine d'une rhinopharyngite (tympan rosé-rouge en raison de la congestion, hypervascularisation, avec reliefs osseux conservés). C'est une infection virale qui guérit spontanément en même temps que la rhinopharyngite.

Dans certains cas, l'otite évolue vers l'OMA purulente. Dans les suites d'une rhinopharyngite aiguë, apparaissent fièvre, otalgies pulsatiles à prédominance nocturne, parfois hypoacousie. Des signes généraux non spécifiques peuvent s'y associer, tels que des troubles digestifs (refus alimentaire, diarrhée) ou une modification du comportement (irritabilité). Dans les formes très évoluées, un écoulement de pus traduit une perforation spontanée du tympan. Chez le tout jeune enfant, les signes sont souvent peu évocateurs, l'otite doit être systématiquement recherchée par examen du tympan à l'otoscope.

Différentes phases d'évolution sont observables :
- l'OMA purulente précoce (tympan rouge bombé, avec des reliefs osseux disparus) ;
- l'OMA purulente perforée (tympan perforé avec éventuel écoulement).

La paracentèse à visée diagnostique n'est indiquée que devant une OMA purulente du nourrisson de moins de 3 mois, en cas d'otite récidivante, de mastoïdite ou d'échec du traitement probabiliste. Un prélèvement doit être systématiquement réalisé pour examen bactériologique afin d'adapter l'antibiothérapie.

La grande majorité des OMA purulentes guérissent spontanément. La guérison spontanée est plus fréquente dans les OMA peu symptomatiques (le plus souvent dues à *Haemophilus influenzae*) et chez l'enfant de plus de 2 ans. Les complications s'observent plus souvent lors des OMA très symptomatiques (le plus souvent dues au pneumocoque) et chez l'enfant de moins de 2 ans.

Ainsi, chez l'enfant de moins de 2 ans, l'antibiothérapie est indiquée d'emblée devant toute OMA purulente.

En revanche, chez l'enfant de plus de 2 ans, il est recommandé de ne traiter d'emblée que les OMA très symptomatiques avec fièvre élevée > 38,5 °C et douleurs importantes. Chez l'enfant de plus de 2 ans avec une OMA purulente peu fébrile et peu douloureuse, un traitement symptomatique suffit avec réévaluation de l'enfant à 48-72 heures.

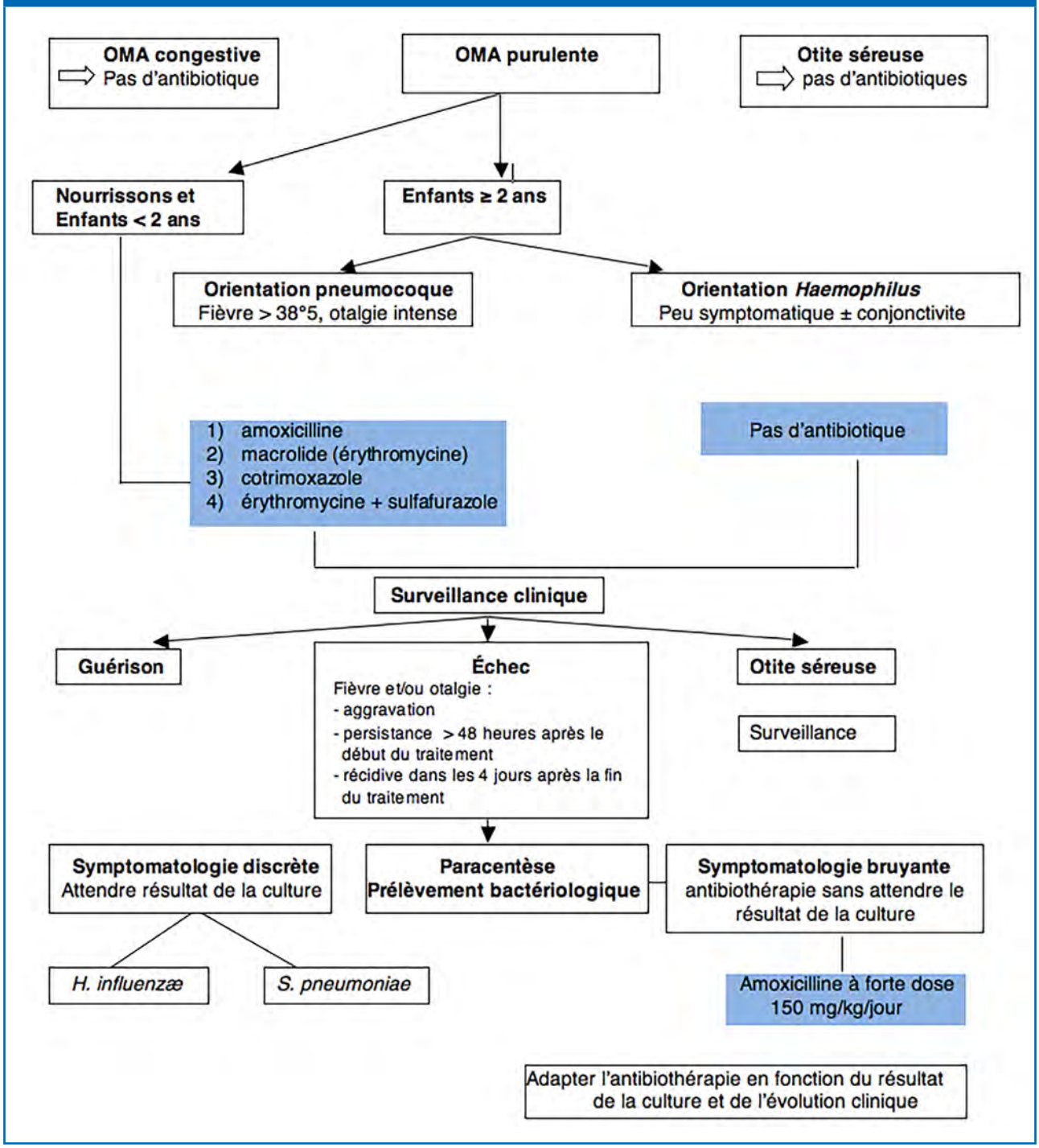
Les complications surviennent dans les suites d'OMA purulente dont le traitement est inapproprié : méningites purulentes, mastoïdite, thrombophlébite cérébrale, abcès du cerveau, otites moyennes récidivantes et cholésteatomes avec risque de perte auditive (photo 3). Les antalgiques et antipyrétiques (salicylés, paracétamol) sont utiles.

Le traitement antibiotique est prescrit pour une durée de 8 jours chez l'enfant de moins de 2 ans, de 5 jours chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte. Il faut tenir compte des niveaux de résistance observés localement. Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline restent habituellement sensibles à l'amoxicilline (alors qu'ils sont souvent intermédiaires ou résistants aux céphalosporines orales de 2e ou 3e génération). La résistance des pneumocoques aux macrolides peut être élevée dans certains pays (voir le chapitre « Résistance aux antibactériens ») :

- antibiotique de 1re ligne : amoxicilline (enfant : 80 à 90 mg/kg/jour, en 2 à 3 prises orales ; adulte : 2 à 3 g/jour en 2 ou 3 prises) ;
- en cas d'échec (souvent dû à un pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline), la dose d'amoxicilline peut être augmentée à 150 mg/kg/jour en 3 prises ;
- en cas d'allergie, macrolide : érythromycine (25-50 mg/kg/jour en trois prises) ou cotrimoxazole (30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole en deux prises) ou l'association érythromycine-sulfafurazole (figure 2) ;
- dans certaines situations (exemple : OMA due à un Haemophilus ou une Moraxelle résistant à l'amoxicilline) : association amoxicilline-acide clavulanique (enfant : 80 mg/kg/jour en 3 prises ; adulte : 2 à 3 g/jour en 2 ou 3 prises) ;
- la ceftriaxone en intramusculaire (50 mg/kg/jour x 3 jours) doit être réservée pour le traitement des rares souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline ou d'Haemophilus résistant à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Photo 3. Otite chronique avec perforation tympanique

Figure 2. Traitement antibiotique de l'otite moyenne aiguë purulente dans les centres de soins de niveau 2 ou 3

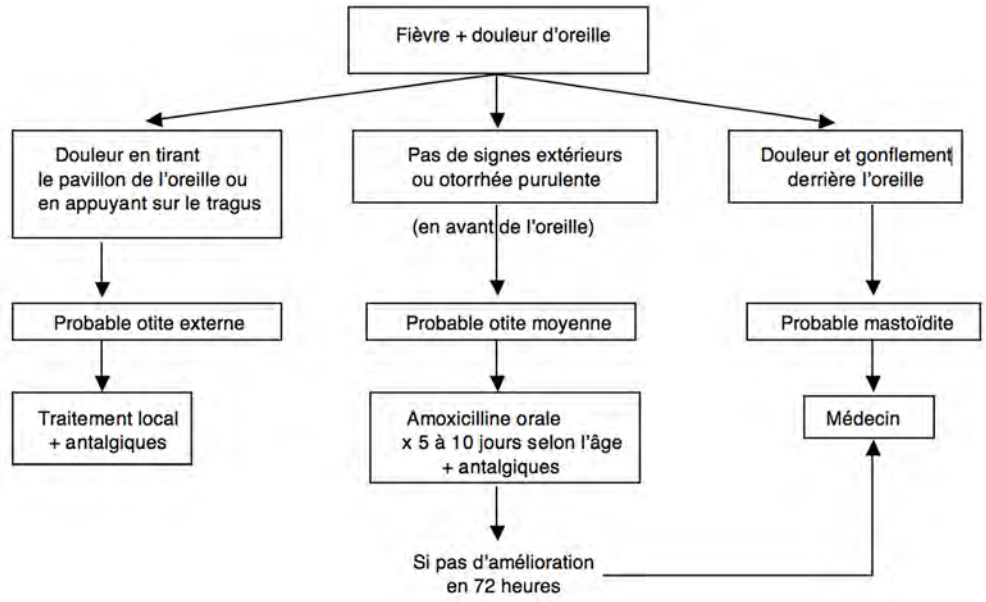


4.2. Otite externe

L'otite externe est l'infection du conduit auditif externe. Elle se traduit par des douleurs insomniantes. Ces douleurs sont exacerbées par la pression du tragus et la traction du pavillon. L'otomycose ou l'infection fongique du conduit auditif externe est très fréquente en milieu tropical. L'aspergillus est le premier pathogène incriminé suivi de candida spp.

Le traitement est local (antibiotiques, antiseptiques, antifongiques). En l'absence de visualisation du tympan, ne pas utiliser de gouttes locales potentiellement ototoxiques (figure 3).

Figure 3. Conduite à tenir devant une douleur d'oreille (niveau 1)



5. Rhinosclérome

Le rhinosclérome est une affection granulomateuse chronique du rhinopharynx due le plus souvent à un bacille Gram négatif : *Klebsiella rhinoscleromatis*. La transmission interhumaine est faible et s'établirait par contact direct avec les sécrétions nasales. Elle atteint préférentiellement les adultes jeunes, exceptionnellement les enfants. Le diagnostic est suspecté devant toute rhinite chronique hypertrophique survenant en zone d'endémie : Afrique de l'Est et centrale, Égypte, Afrique du Nord. La maladie débute par une rhinite banale, évoluant vers une rhinorrhée purulente fétide croûteuse, parfois une épistaxis. La muqueuse de la cloison nasale apparaît hypertrophiée, parsemée de granulations. Ces granulations prolifèrent de proche en proche, progressant au sein d'un tissu qui devient scléreux. Ces exubérances de consistance pierreuse peuvent obstruer les fosses nasales et faire saillie à l'orifice des narines (photo 4). L'affection reste le plus souvent localisée aux narines, mais une extension est possible, d'une part, vers le larynx jusqu'aux hiles bronchiques et, d'autre part, en profondeur vers les tissus mous et le massif osseux facial. L'évolution s'étale sur plusieurs années. Dans des stades avancés, les lésions peuvent être très mutilantes. L'examen anatomopathologique est spécifique, montrant un granulome avec de grands histiocytes spumeux contenant le germe. Le traitement comporte une chirurgie de désobstruction nasale et une antibiothérapie prolongée de 6 à 8 semaines. Une association de deux ou trois antibiotiques est souvent nécessaire associant des fluoroquinolones, doxycyclines, rifampicine, triméthoprime et sulfaméthoxazole.

Photo 4. Rhinosclérome

6. Rhinosporidiose

Elle est due à un champignon, *Rhinosporidium seeberi*, dont le réservoir est l'eau stagnante, responsable de lésions granulomateuses de la sphère ORL.

La maladie est peu fréquente, endémique en Inde, au Sri Lanka, en Argentine et au Brésil et sporadique dans les autres pays tropicaux. Les ruraux travaillant dans les rizières ou en contact avec le sable sont des personnes à risque.

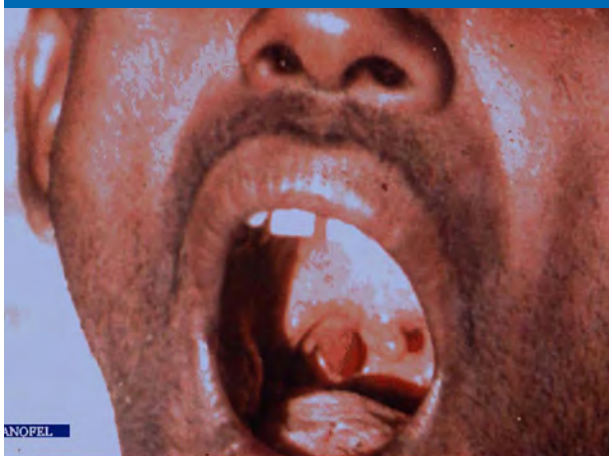
Au cours de la forme nasale, forme la plus fréquente, les patients se plaignent de sensation de corps étranger nasal ou de rhinorrhée. La rhinoscopie objective des maculo-papules puis des lésions polypoïdes rougeâtres, friables, saignant facilement, prédominant au niveau de la partie postérieure des fosses nasales. Progressivement leur extension postérieure obstrue le pharynx et le larynx et l'extension antérieure permet de visualiser directement les polypes au niveau des narines.

Plus rarement sont observées des localisations au niveau de la cavité buccale (photo 5), du conduit auditif, des paupières, des organes génitaux, de la région ano-rectale.

L'examen mycologique direct montre la présence de spores à paroi épaisse. L'examen anatomo-pathologique montre des sporanges remplis d'endospores. *R. seeberi* n'est pas cultivable.

Le traitement repose sur l'ablation chirurgicale ou l'électrocoagulation et l'itraconazole mais l'efficacité n'est pas optimale et le risque de récidive important.

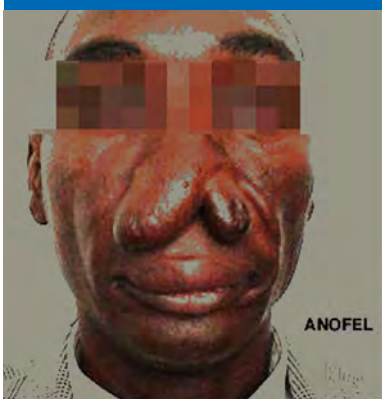
Photo 5. Rhinosporidiose de la cavité buccale
(ANOFEL 4. E. Drouhet. Unité de Mycologie. Institut Pasteur. Paris)



7. Conidiobolomycose

En milieu tropical, l'inhalation de spores du champignon *Conidiobolus coronatus* (zygomycète, Entomophtorale) dont le réservoir est l'humus peut entraîner des lésions chroniques de la muqueuse nasale se manifestant initialement par un sentiment de corps étranger et par des épistaxis. Les lésions sont nodulaires, ligneuses et peuvent s'étendre aux sinus, au pharynx, au palais et à la face réalisant un faciès dit « en groin », ou « de tapir » (photo 6). L'examen mycologique direct objective des filaments à parois fines. La culture confirme le diagnostic. Le traitement repose sur l'amphotéricine B (risque de toxicité rénale) et le kétoconazole (risque de toxicité hépatique) (voir les chapitres « Antifongiques » et « Mycoses profondes tropicales »).

Photo 6. Conidiobolomycose
(ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie. CHU de Nice)



8. Autres infections tropicales de la sphère ORL

Le rhinosclérome, la rhinosporidiose et la conidiobolomycose sont à différencier des leishmanioses cutanéo-muqueuses, de la tuberculose, de la lèpre, de la syphilis tertiaire des tréponématoses non vénériennes et d'autres mycoses tropicales profondes comme la paracoccidioïdomycose.

Au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, l'« Halzoun » est provoqué par la fixation de nymphes de *Linguatula serrata* (pentastome) au niveau du pharynx après la consommation de foie cru d'ovin ou de caprin contaminé. Une toux, une dyspnée, une dysphonie ou des hémoptysies mènent à examiner l'arrière gorge et à identifier les larves qui se détachent après administration d'anesthésiques locaux ou sont extraites mécaniquement.

En Amérique centrale et aux Antilles, ces mêmes symptômes peuvent être dus à la fixation dans les voies aériennes supérieures de l'homme de *Syngamus sp.*, helminthe animal parasitant l'homme à l'état adulte. Cette syngamose est diagnostiquée par l'examen ORL ou la recherche d'œufs dans les expectorations ou les selles. Le traitement repose sur les benzimidazolés (voir le chapitre « Antiparasitaires »).

Les myiases sont répandues dans tous les pays tropicaux. Le développement des asticots dans les fosses nasales ou les conduits auditifs peut conduire à de graves infections et à une dissémination cérébrale fatale.

Une sangsue aquatique des animaux, *Limnatis linotica*, répandue dans le pourtour de la Méditerranée, peut contaminer l'homme après la boisson d'eau contaminée. En se fixant dans la sphère ORL, elle entraîne des signes mineurs (pharyngite, épistaxis, anémie) mais sa localisation au niveau des voies aériennes inférieures peut provoquer une dyspnée sévère.

Les corps étrangers (petits objets, perles, graines) des fosses nasales et surtout des conduits auditifs externes sont fréquemment la cause d'infections chez les enfants des pays tropicaux. Leur extraction sous rhinoscopie ou otoscopie permet la guérison.

Le carcinome du rhinopharynx est diagnostiqué par l'examen anatomo-pathologique. Ce cancer fréquent en Asie est induit par le virus EBV. La tumeur du Burkitt est plus souvent de localisation maxillaire qu'ORL. Elle touche surtout l'enfant africain et est aussi induite par le virus EBV (voir le chapitre « Infections tropicales et cancer »).

Infections respiratoires basses

- Chaque année, 4 millions de décès sont attribués dans le monde à une infection respiratoire aiguë (IRA). Ces décès sont dus essentiellement aux IRA basses (IRAb) qui tuent surtout les enfants de moins de 5 ans. Les IRA représentent 20 % de la mortalité infantile. Elles sont la première cause mondiale de mortalité à cet âge.
- On estime que la pneumonie est responsable de 15 % de la mortalité infantile à l'échelle mondiale, en 2017 808 614 enfants de mois de 5 ans sont décédés d'une pneumonie. La prévalence est particulièrement élevée en Asie du Sud-Est et en Afrique sub saharienne. L'OMS estime que seuls 30 % des enfants souffrant d'une pneumonie reçoivent les antibiotiques dont ils auraient besoin.
- Dans les pays à ressources limitées, chaque enfant de moins de 5 ans fait 4 à 8 épisodes d'IRA par an, représentant 50 % des causes de fréquentation des structures de santé par les enfants.
- Trois quarts des IRA sont « hautes » et 1/4 des IRA sont « basses » (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).
- Les IRAb sont les plus graves et rassemblent les épiglottites, les laryngites, les trachéites, les bronchites, les bronchiolites et surtout les pneumonies ainsi que les broncho-pneumonies.
- À côté des IRAb rapidement mortelles ou rapidement guéries spontanément ou avec l'aide d'antibiotiques, habituellement sans séquelles, des IRAb se présentent sous forme subaiguë ou chronique : tuberculose, mycoses profondes et parasitoses pulmonaires. La mise en évidence de l'agent pathogène y est alors fondamentale afin de choisir un traitement spécifique limitant la mortalité et les séquelles.
- L'infection par le VIH étant souvent révélée par une pneumopathie et l'incidence de la tuberculose étant élevée dans les pays tropicaux, la sérologie VIH et la recherche de bacilles de Koch (BK) dans les crachats sont des examens à associer systématiquement au bilan étiologique des infections pulmonaires.

1. Infections respiratoires aiguës basses (IRAb)

- L'incidence des IRAb reste élevée autant dans les pays développés que dans les pays à ressources limitées. Elles sont une cause importante de consultations et de prescriptions souvent inappropriées et injustifiées d'antibiotiques notamment au cours de la grippe.
- Le contrôle des IRAb est une des priorités de l'OMS pour réduire la mortalité infantile.
- Au cours de la prise en charge, il est important de préciser la nature bactérienne de l'infection justifiant alors une antibiothérapie. L'isolement de l'agent causal étant difficile et la preuve de son rôle pathogène incertaine, le diagnostic étiologique est surtout présomptif notamment au niveau 1 (dispensaires) de la pyramide sanitaire (voir le chapitre « PCIME »).
- Des examens complémentaires simples permettent une adaptation des traitements et la prise en charge des cas graves aux niveaux de référence 2 et 3 : centres de santé de référence (CSR) du district sanitaire, hôpitaux régionaux (province) ou nationaux (CHU).

1.1. Épidémiologie. Étiologies

1.1.1. Micro-organismes responsables des IRAb

- Les virus influenza A, Influenza B, para-influenza et le VRS sont responsables de bronchites virales.
- La prépondérance des microorganismes responsables d'infections respiratoires basses (tableau 1) varie selon l'âge, le terrain et les régions. Au cours des IRAb, le pneumocoque prédomine chez les adultes ; chez les enfants, le pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et le virus respiratoire syncytial (VRS) sont les agents les plus fréquents. Au cours du SIDA, le pneumocoque, le bacille de Koch et *Pneumocystis jiroveci* sont surtout en cause.
- Les pneumonies à SARS- CoV2 peuvent, selon l'épidémiologie locale reprsenter un afflux massif de patients.
- Des pathogènes particuliers sont répandues dans certaines zones : *Burkholderia pseudomallei* (voir paragraphe 4.2.5) et *Talaromyces marneffei* (voir paragraphe 4.6.2) en Asie, *Histoplama duboisii* en

Afrique, *Histoplasma capsulatum* en Amérique latine. La légionellose touche surtout les personnes âgées ou immunodéprimées. Les virus de la grippe sont cosmopolites et infectent l'adulte comme l'enfant.

- Les IRAb sévères à SARS CoV 2 touchent principalement les adultes comorbides et les personnes âgées.

Tableau 1. Principaux micro-organismes responsables d'infection respiratoires basses

Bactéries	Virus	Champignons
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* *Klebsiella pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydia pneumoniae* *Bordetella pertussis* *Coxiella burnetii* Bactéries anaérobies Entérobacteries Bacille de Koch Leptospires *Nocardia* sp.	Coronavirus, principalement le SARS CoV 2 Virus respiratoire syncytial *Myxovirus para influenzae* Morbillivirus Adenovirus Entérovirus *Myxovirus influenzae* *Herpesviridae* Certains arbovirus et virus des fièvres hémorragiques (Hantavirus)	*Histoplasma duboisii* et *H. capsulatum* *Aspergillus* sp. *Pneumocystis jiroveci* *Cryptococcus neoformans* *Talaromyces marneffei* **Parasites** *Paragominus* sp. *Echinoccocus granulosus* Migrations larvaires et syndrome de Löffler Bilharzies

1.1.2. Facteurs de risque d'IRAb

- Adulte : broncho-pneumopathie chronique, tabagisme, alcoolisme, diabète, insuffisance rénale/hépatique, âge > 65 ans.
- Enfant : petit poids de naissance, malnutrition protéino-énergétique, carence en vitamine A, cardiopathie congénitale, bas niveau socio-économique.
- Adulte et enfant : tabagisme passif, pollution, hémoglobinoses, VIH-SIDA, mucoviscidose, chimiothérapies, bas niveau socio-économique.
- Personne vivant avec le VIH : lymphocytes CD4 < 200 cellules/mm^3, antécédents de pneumonie ou de bactériémie à pneumocoque, hypo albuminémie.

1.2. Physiopathologie

- Les micro-organismes contaminent les voies respiratoires essentiellement par voie aérienne et rarement par voie hématogène.
- L'adhésion aux cellules respiratoires est nécessaire à l'expression de leur pathogénicité.
- La destruction des cils de l'épithélium (virus, pneumocoques, *H. influenzæ*), la nécrose cellulaire et l'inflammation qui en résultent sont responsables des symptômes généraux (fièvre) et locaux (obstruction des voies respiratoires au cours des laryngites et des épiglottites, expectoration de mucus et de débris cellulaires, hémoptysies). Les troubles de la diffusion gazeuse alvéolaire et l'obstruction des bronchioles ainsi que la perte de la vasoconstriction artérielle pulmonaire hypoxique sont responsables de l'hypoxie, de l'hypercapnie, de la dyspnée puis au maximum d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).
- Les défenses naturelles sont mécaniques (toux, filtration de l'air par les voies aériennes supérieures, cils), chimiques (mucus, surfactant alvéolaire) et immunologiques (macrophages alvéolaires, polynucléaires, immunoglobulines dont les IgA de surface, lysosyme, cytokines, immunité à médiation cellulaire…). Le réflexe de déglutition protège de l'inhalation d'aliments par fausse route. L'altération de ces mécanismes de défense favorise les infections respiratoires basses.

1.3. Prise en charge des IRAb

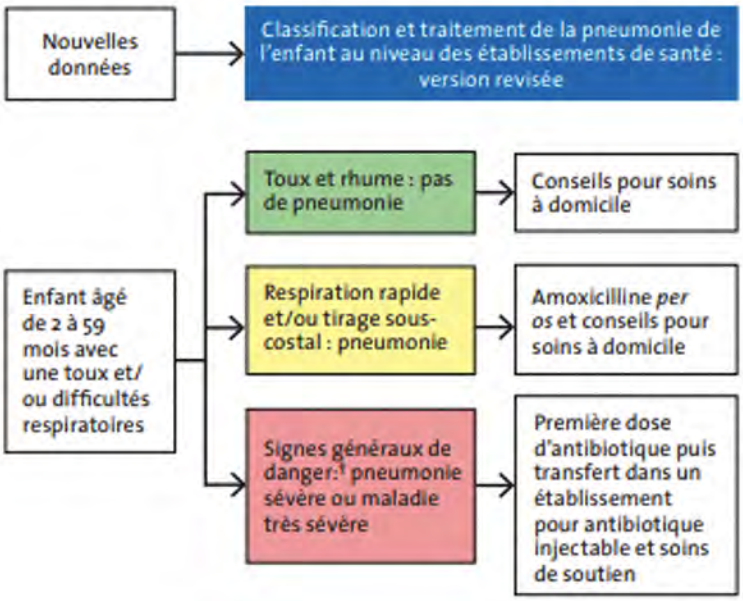
L'objectif est de reconnaître les signes fonctionnels, d'évaluer la gravité, de juger de la nécessité d'une antibiothérapie et d'un transfert éventuel du patient vers un niveau supérieur de la pyramide sanitaire.

1.3.1. Signes fonctionnels

En faveur d'une IRAb : fièvre, toux (avec ou sans expectoration), dyspnée, douleur thoracique (sensation de déchirement, brûlure inspiratoire ou lors de la toux).

- Épiglottite de l'enfant : début brutal, fièvre élevée, dysphagie, hypersalivation, bradypnée inspiratoire, dysphagie, stridor, toux rare et claire, voix claire, asphyxie.
- Laryngite sous glottique de l'enfant : début progressif, bradypnée inspiratoire, dyspnée intense, toux aboyante et voix rauques ou éteinte, absence de dysphagie, fièvre en règle peu élevée, rhinopharyngite fréquente, état général conservé.
- Laryngite striduleuse de l'enfant : apparition brutale de signes de laryngite aiguë de durée brève, apnées et cyanoses brèves et récidivantes, fièvre peu élevée ou absente, rhume, voix et toux rauque.
- Laryngite diphtérique : adénopathies submaxillaires importantes, angine pseudomembraneuse extensive jusqu'aux voies aériennes basses, dyspnée jusqu'à l'asphyxie (croup), signes exotoxiniques : myocardite et atteinte du SNC.
- Trachéite ou bronchite : toux sèche, brûlures thoraciques, expectoration purulente, fièvre inconstante, râles bronchiques.
- Bronchiolite de l'enfant : dyspnée expiratoire, wheezing (sifflement respiratoire), tirage, râles sibilants ou sous crépitants.
- Pneumonie ou bronchopneumonie (figure 1) : début brutal, toux, douleur thoracique, tachypnée, tirage (forme grave), fièvre modérée ou élevée, râles crépitants, syndrome de condensation parenchymateux (matité, abolition des murmures vésiculaires, augmentation des vibrations vocales, souffle tubaire), parfois syndrome pleurétique (matité, abolition des murmures vésiculaires et des vibrations vocales).

Figure 1. D'après Classification des pneumonies de l'enfant âgé de 2 à 59 mois au niveau des établissements de santé, version révisée 2014, Organisation Mondiale de la Santé



1.3.2. Facteurs de risque de gravité et signes de gravité

Ils sont à rechercher devant toute IRAb, notamment chez l'enfant.

La prise en charge est une urgence, elle est assurée au niveau des centres de santé de référence, des hôpitaux régionaux ou nationaux (tableau 2).

Tableau 2. Critères de gravité cliniques	
Enfant	**Adulte**
Terrain : - Âge < 6 mois - Pathologie respiratoire ou cardiaque antérieure - Drépanocytose - Immunosuppression - Malnutrition sevère	**Terrain :** - Âge > 65 ans - Immunodépression - Cancer - Pneumopathie par inhalation / troubles de déglutition
Signes de gravité cliniques : - Aggravation rapide des signes généraux et respiratoires - Fièvre élevée - Contact de l'enfant anormal, somnolence - Incapacité de boire, dyspnée à la prise des biberons - Perturbations hémodynamiques (marbrures, hypotension) - Signes d'hypoxie : cyanose, désaturation - Détresse respiratoire (polypnée, signes de lutte, balancement, battement des ailes du nez, tirage, geignement expiratoire) - Stridor - Signes d'hypercapnie : sueurs, troubles de conscience	**Signes de gravité cliniques :** - Confusion - Polypnée > 30/min, signes de détresse respiratoire (balancement, tirage) - Insuffisance circulatoire : hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg, pression artérielle diastolique < 60 mmHg, fréquence cardiaque > 120/min, marbrure, allongement du temps de recoloration cutanée, oligo- ou anurie)

1.3.3. Diagnostic différentiel des IRAb

Il se pose surtout pour les enfants.

- Corps étrangers des voies respiratoires (monnaie, cacahuète, fruit du jujubier, graines…) : signes de laryngite, stridor mais absence de fièvre, interrogatoire de l'entourage révélateur, IRA traînante.
- Paludisme : les symptômes d'IRA étant souvent intriqués à ceux du paludisme, le frottis-goutte épaisse, le test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme ou le traitement présomptif du paludisme sont nécessaires en zone d'endémie devant des troubles respiratoires fébriles. Il s'agit soit de signes respiratoires trompeurs au début de l'accès palustre (toux, fièvre) soit d'œdèmes pulmonaires au cours des paludismes graves, lésionnels ou provoqués par l'excès d'apport hydrique parentéral (voir le chapitre «Paludisme»).
- Myocardite aiguë : il s'agit du diagnostic différentiel principal d'une bronchiolite aiguë (voir le chapitre «Myocardites»).
- Chez l'adulte : insuffisance cardiaque aigue lors d'une infection extra respiratoire chez un sujet cardiopathe.
- Chez le sujet drépanocytaire : syndrome thoracique aigu (intriqué avec une IRAb documentée dans > 30 % des cas) (voir le chapitre «Infection et drépanocytose»).

1.3.4. Prise en charge des IRAb de l'enfant au niveau 1 de la pyramide sanitaire

- Elle repose sur la capacité du personnel des dispensaires à reconnaître des syndromes fébriles, à évaluer leur gravité et à choisir des traitements standardisés en s'aidant d'arbres décisionnels simples et validés. L'objectif général de cette prise en charge est de réduire la mortalité infanto-juvénile.
- Du fait de l'absence d'examens complémentaires à ce niveau, le traitement est présomptif.
- Choix des antibiotiques : il correspond à la liste nationale des médicaments essentiels élaborée en tenant compte de la prévalence locale de l'antibiorésistance, en particulier des pneumocoques et d'*H. influenzae* (tableau 4). Cette liste est donc révisable en fonction de l'épidémiologie des résistances (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels »).

- En 2014, l'OMS recommande :
  - IRAb sans signe de gravité : amoxicilline 40mg/kg 2 fois par jour *per os* 5 jours, pouvant être réduit à 3 jours dans les zones de faible endémie VIH.
  - IRAb avec signes de gravité ou échec de l'amoxicilline : transfert vers un centre de niveau 2 pour traitement de 2e intention approprié après une première dose d'antibiotique.
  - Enfants de 2 mois à 5 ans avec pneumonie sévère ou infecté par le VIH : amoxicilline 50 mg/kg + gentamicine 7,5 mg/kg IM ou IV pendant au moins 5 jours ; ceftriaxone en deuxième intention.
  - Chez les enfants de moins de 1 an infectés par le VIH : adjonction de cotrimoxazole si suspicion de pneumocystose. Uniquement sur documentation après cet âge.
- Traitement associés :
  - chez l'enfant de moins de 5 ans : traitement antipaludique en zone d'endémie et éducation de l'entourage (hydratation, renutrition), traitement d'une diarrhée associée en utilisant les sels de réhydratation orale (SRO), vitamine A *per os* ;
  - en cas de température > 39 °C : paracétamol *per os* 20 mg/kg/j en 4 prises ;
  - en cas de convulsions chez l'enfant : diazépam *per os* 1 mg/kg/j en 4 prises ;
  - traitement symptomatique de la détresse respiratoire (support ventilatoire, gestion des vies aériennes supérieures).

1.3.5. Prise en charge des IRAb de l'enfant et de l'adulte au niveau 2 et 3 (CSR et hôpitaux nationaux)

Interrogatoire et examen

Ils précisent la chronologie des signes fonctionnels, les facteurs de risques en fonction du terrain et d'expositions particulières (tableaux 3a et 3b), les vaccinations à jour, une notion d'épidémie, les signes physiques pulmonaires et généraux ainsi que les signes de gravité (tableau 2).

Tableau 3a. Orientation étiologique en fonction du terrain et de la clinique - Enfant

Pathogène	Terrain	Clinique
Streptococcus pneumoniae	Tout âge	Début brutal, fièvre +++
Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae	Après 3-6 ans	Début progressif, peu de fièvre
Virus respiratoires	Tout âge Contexte épidémique	Début progressif
Bordetella pertussis	Non vacciné	Toux quinteuse émétisante, peu de fièvre
Mycobacterium tuberculosis	Contage par l'entourage	Évolution subaiguë, infection persistante

Tableau 3b. Orientation étiologique en fonction du terrain et de la clinique - Adulte

Pathogène	Terrain	Clinique
Streptococcus pneumoniae	Age > 65 ans, alcoolisme, infection à VIH	Début brutal, fièvre +++
Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae	Adulte jeune Épidémie familiale, collectivité	Début progressif, peu de fièvre, signes extra-respiratoires
Virus respiratoires	Tout âge Contexte épidémique	Syndrome pseudogrippal
Mycobacterium tuberculosis	Contage par l'entourage, immunodépression	Évolution subaiguë Hémoptysie Infection persistante

Tableau 3b. Orientation étiologique en fonction du terrain et de la clinique - Adulte		
Legionella pneumoniae	Tabagisme, diabète Immunodépression	Pneumonie atypique Signes extra-respiratoires
Coxiella burnetii	Contamination par voie aérienne à partir de rongeurs, caprins, bovins, ovins	Début brutal, fièvre élevée Manifestations extra-respiratoires
Chlamydia psittaci	Contact avec les oiseaux	Pneumonie atypique Signes extra-respiratoires
Pneumocystis jirovecii	Infection par le VIH	Toux et dyspnée progressives
Burkholderia pseudomallei	Rizières (germe tellurique)	Brutal
Leptospira	Contact avec des rongeurs Activités en eaux douces	Pneumonie atypique Hépatonéphrite
Staphylococcus aureus	Inhalation Postgrippal	Brutal Évolution vers l'abcédation fréquente
Germes encapsulés (*S. pneumoniae, H. influenzae*)	Asplénie Drépanocytose Sujets non vaccinés	Début brutal, fièvre +++
Histoplasma capsulatum	Grottes, déjections de chauve-souris Amérique du Sud	Cf. tuberculose
Cryptocoques	Infection par le VIH	Forme pulmonaire pure pauci-symptomatique Forme disséminée
Talaromyces marneffei	Exposition à des particules végétales, Asie du sud-est	
Paragonimus sp.	Consommation d'aliments mal cuits (farine)	Hyperéosinophilie
Ascaris lumbricoides Ankylostomes *Strongyloides stercoralis*		Syndrome de Löffler

Examens complémentaires

Ils permettent d'améliorer le diagnostic étiologique (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

- Numération-formule sanguine : hyperleucocytose/polynucléose en faveur d'une infection bactérienne, éosinophilie orientant vers une parasitoses, lymphocytose vers une virose.
- Radiographie thoracique :
  - bronchite : absence de signes radiologiques ou accentuation de la trame hilaire ;
  - pneumopathie interstitielle : infiltrats diffus, mal systématisés et souvent bilatéraux, pleurésie rare (virus, mycoplasme, *Chlamydiae pneumoniae*) ;
  - pneumopathie alvéolaire : opacité homogène, le plus souvent systématisée et unilatérale ; pleurésie fréquente (pneumocoque) ;
  - abcès : images cavitaires (anaérobies, staphylocoque) ;
  - caverne apicale (tuberculose) ;
  - pleurésie : opacité de la grande cavité à concavité supérieure, comblement d'un cul de sac, scissurite, opacité localisée (voir le chapitre «Pleurésies infectieuses»).

- Frottis-mince et goutte épaisse ou TDR du paludisme : systématiques en zone d'endémie de paludisme en cas de fièvre, ils contribuent au diagnostic différentiel et à dépister les associations paludisme-pneumopathies.
- Hémocultures, surtout utiles pour le diagnostic des pneumococcies et l'évaluation de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques (tableau 4).
- Recherche rapide d'antigènes spécifique dans les urines utile au diagnostic de la légionellose et de la pneumococcie.
- Les sérologies des Legionella, leptospires, *Chlamydiae*, *Coxiella* et *Mycoplasma* ont un intérêt limité par les délais d'obtention des résultats. Elles ne doivent pas retarder le traitement présomptif.
- Gaz du sang : ils permettent, devant une hypoxie/hypercapnie, de guider l'indication de l'oxygénothérapie ou de la ventilation assistée. Une hypoxie alors qu'il y a peu de symptômes évoque une pneumocystose,
- Examen cytobactériologique des crachats : son intérêt est limité sauf en cas de culture pure de pneumocoque ou de la présence d'éléments parasitaires et mycosiques (à noter que l'identification de *Candida* dans les prélèvements respiratoires n'a pas de valeur pathologique) (tableau 5).
- Recherche de BK dans les crachats : systématique en l'absence d'amélioration d'une pneumonie malgré un traitement antibiotique ou en cas de suspicion de VIH-SIDA.
- Au niveau 3, la broncho-aspiration, l'aspiration pharyngée ou le lavage broncho-alvéolaire permettent d'identifier les micro-organismes pathogènes par examen direct, immunofluorescence ou culture.

Tableau 4. Diminution de la sensibilité des pneumocoques aux antibiotiques

La diminution de sensibilité est due à la modification des protéines de membrane (PLP) des pneumocoques, cible des ß-lactamines, sous la pression antibiotique : l'adjonction d'acide clavulanique en cas de baisse de sensibilité est donc inutile

Pneumocoque sensible	CMI de la pénicilline < 0,06 mg/l
Pneumocoque intermédiaire	CMI de la pénicilline > 0,06 mg/l ≤ 2 mg/l
Pneumocoque résistant	CMI de la pénicilline > 2 mg/l
Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP)	CMI de la pénicilline > 0,06 mg/l

La résistance de *S. pneumoniæ* à la pénicilline est croisée avec toutes les ß-lactamines
Les taux de résistances aux macrolides, cotrimoxazole et cyclines sont plus élevés chez les PSDP

Tableau 5. Résultats de l'examen microscopique du frottis d'expectoration
Après coloration de Gram, numération des cellules et classement sur au moins 10 champs (selon Bartlett)

Classe	Nombre de cellules par champ		Interprétation
	Epithéliales	Leucocytes	
1	> 25	< 10	Contamination par la salive (cellules épithéliales du pharynx) : refaire un prélèvement
2	> 25	10 à 25	
3	> 25	> 25	Prélèvement inflammatoire (nombreux leucocytes) : mise en culture
4	10 à 25	> 25	
5	< 10	> 25	
	Macrophages		Origine basse des sécrétions
	Candida et *Aspergillus*		Fréquents : peu de signification en dehors de l'identification d'*Aspergillus* chez un patient neutropénique ou lourdement immunodéprimé

Traitement présomptif

- Le traitement antibiotique doit être instauré dès le diagnostic porté, idéalement dans les 4 heures et la voie orale est, si possible, privilégiée (cf. tableau 6).

Durée du traitement : 5 jours.

En cas d'IRAb avec signes de gravité : céphalosporine de 3e génération injectable associée d'emblée à un macrolide (ou à un nitro-imidazolé en cas d'inhalation).

- Isolement aux hémocultures d'un pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (tableau 4) : augmentation de la dose d'amoxicilline ou traitement par cefotaxime IV (100 mg/kg/j en 3 injections/j) ou ceftriaxone IM (50 mg/kg/j sans dépasser 2 g en une injection quotidienne).
- Si échec : suspecter une tuberculose, réévaluer les facteurs de risques (conditions environnementales, terrain) faisant suspecter un pathogène particulier, évoquer une pneumocystose chez le sujet porteur d'une quelconque forme d'immunodépression.

Tableau 6. Choix de l'antibiothérapie probabiliste en cas d'IRAb non grave

	Premier choix	Échec à 48h
Clinique en faveur d'une infection à pneumocoque, infection respiratoire non grave		
Sujet jeune Sujet âgé Sujet avec comorbidités	Amoxicilline	Association amoxicilline + macrolide ou remplacement par levofloxacine*
Pas d'argument pour une infection à pneumocoque, infection respiratoire non grave		
Sujet jeune	Amoxicilline ou pristinamycine	Association à un macrolide
Sujet âgé ou avec comorbidités	Amoxicilline-acide clavulanique	Association à un macrolide

* En cas de doute pour une tuberculose, il est préférable de ne pas introduire de fluoroquinolones.

Oxygénothérapie aux niveaux 2 et 3

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, un support par oxygénothérapie inhalée est nécessaire, aux lunettes (débits inférieurs à 4 L/min en général) ou au masque à moyenne (4-6 L/min) ou haute concentration (> 6 L/min). Son débit est à adapter à la saturation transcutanée en oxygène.

Ventilation assistée au niveau 3

La surinfection des voies respiratoires par des bacilles Gram négatif est fréquente au cours de la ventilation assistée (pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ou PAVM) et la mortalité est élevée.

2. Infections respiratoires basses subaiguës ou chroniques

- La prolongation des signes respiratoires fait suspecter avant tout une tuberculose et justifie la recherche répétée de BK dans les crachats ainsi qu'un dépistage du VIH.
- Selon le terrain (immunodéprimé en particulier) et la zone géographique, les infections respiratoires basses subaiguës ou chroniques font rechercher l'aspergillose (voir paragraphe 4.6.1), la paragonimose (voir paragraphe 4.5.1), la nocardiose et l'actinomycose ou des mycoses profondes plus rares comme l'histoplasmose, la cryptococcose ou la talaromycose (voir le chapitre «Mycoses profondes tropicales»).

3. Infections laryngées, trachéales et bronchiques

3.1. Epiglottite de l'enfant

- L'infection de l'épiglotte (au-dessus des cordes vocales) est fréquente, surtout chez le petit enfant notamment lorsqu'il n'est pas vacciné contre l'*Haemophilus influenzae* b. Elle complique souvent une rhinopharyngite banale. *Haemophilus influenzae* de type b en est la principale étiologie.

- La bradypnée inspiratoire est le signe cardinal (voir paragraphe 1.3.1). Le mal de gorge est habituel. L'enfant se penche en avant, incapable d'avaler sa salive.
- La gorge ne doit pas être examinée à la recherche de la classique épiglotte « cerise rouge » en raison du risque d'arrêt respiratoire.
- Aucun examen ne sera entrepris avant d'avoir assuré la liberté des voies aériennes.
- Le traitement est débuté au niveau 1 par l'amoxicilline à la dose de 100 mg/kg IM puis l'enfant est transféré demi assis vers un centre de niveau 3. Une hyperleucocytose et des hémocultures positives peuvent confirmer le diagnostic. La ceftriaxone IM (50 mg/kg durant 10 à 15 jours) est le traitement de référence (fréquence des souches d'*H. influenzae* sécrétrices de ß-lactamase). La gravité de cette affection rend le recours à l'intubation nasotrachéale et à la ventilation artificielle fréquent.
- La prévention est la vaccination contre *H. influenzae* b (voir le chapitre «Vaccinations...»).

3.2. Laryngites virales

- La laryngite sous glottique virale est due à des virus respiratoires (*Myxovirus parainfluenzae*, rhinovirus, adénovirus, VRS, entérovirus, virus de la rougeole). Elle est fréquente, surtout chez le jeune enfant (voir les chapitres «Viroses respiratoires» et «Infections par les entérovirus»).
- Le début est progressif, souvent associé à une rhinopharyngite banale, puis s'installent une bradypnée inspiratoire et une toux rauque. La voix est rauque ou éteinte, il n'y a pas de dysphagie. La fièvre est en règle peu élevée et l'état général est conservé (voir paragraphe 1.3.1).
- Le traitement est symptomatique (aérosols d'adrénaline et de corticoïdes, et corticothérapie systémique) et les antibiotiques sont inutiles. L'intubation est exceptionnellement nécessaire.
- Les diagnostics différentiels sont chez l'enfant les corps étrangers et chez l'enfant et l'adulte la diphtérie (croup).

3.3. Laryngite striduleuse de l'enfant

- Cette laryngite spasmodique est un épisode transitoire, bénin mais alarmant, parfois récidivant, souvent nocturne, de dyspnée aiguë au cours des rhinopharyngites virales ou de la phase catarrhale de la rougeole, survenant chez le jeune enfant (1-3 ans).
- Elle se traduit par une dyspnée aiguë nocturne de survenue brutale. L'enfant reste apyrétique. La voix est rauque ou éteinte (voir paragraphe 1.3.1).
- Le traitement repose sur des aérosols d'adrénaline et une corticothérapie systémique qui entraînent une régression en moins de 48 heures.

3.4. Trachéite

- La trachéite est l'inflammation de la trachée associée ou non à une laryngite ou à une bronchite distale. Isolée elle est d'origine virale mais des trachéites bactériennes aiguës s'observent chez l'adulte et l'enfant (*S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. aureus*).
- Les douleurs sus-sternales et la toux sont les principaux signes (voir paragraphe 1.3.1). L'œdème des muqueuses et des sécrétions abondantes peuvent entraîner une obstruction des voies aériennes.
- La trachée peut être envahie, comme le larynx, par des fausses membranes au cours de la diphtérie.

3.5. Bronchite aiguë

- Infection fréquente d'origine le plus souvent virale (rhinovirus, coronavirus, virus parainfluenzae, coxsackies A et B, ECHO), elle survient dans un contexte épidémique.
- Elle est marquée par une toux douloureuse peu fébrile et une expectoration muqueuse (voir paragraphe 1.3.1). Il n'y a pas de signes radiologiques pathologiques mais tout au plus une accentuation de la trame hilaire. L'évolution est habituellement favorable sans traitement. Une antibiothérapie par macrolide ou amoxicilline + acide clavulanique n'est nécessaire qu'en cas de surinfection bactérienne (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) marquée par une expectoration devenant purulente et de la fièvre.
- La prolongation de la toux fait suspecter une coqueluche d'autant plus si elle est quinteuse et émétisante.

- Les virus responsables de bronchites peuvent entraîner, surtout chez l'enfant, des trachéo-bronchites et des broncho-pneumonies graves.
- En l'absence de vaccination antidiphtérique, il faut rechercher une diphtérie.
- *Aspergillus fumigatus* peut entraîner, chez les éleveurs de volailles et les grainetiers, des bronchites muco-membraneuses obstruant les grosses bronches. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de filaments mycéliens dans les expectorations.

3.6. Surinfection des bronchites chroniques

- La bronchite chronique est l'inflammation chronique des bronches évoluant progressivement et inéluctablement vers la réduction des débits aériens par obstruction : broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). La mesure du débit expiratoire (VEMS) par spirométrie permet d'évaluer sa gravité. Le stade ultime est une insuffisance respiratoire obstructive hypoxique et hypercapnique. Elle est favorisée par le tabagisme++++, la pollution, l'inhalation de polluants domestiques ou professionnels, les infections respiratoires répétées et les conditions socio-économiques défavorables.
- La surinfection de cette bronchopathie chronique est fréquente, marquée par l'augmentation de la dyspnée expiratoire, du volume des expectorations, surtout de leur caractère purulent (triade d'Anthonisen), parfois de fièvre et de signes de gravité (tableau 7). La surinfection se fait par des bactéries saprophytes des voies aériennes basses, nombreuses chez le bronchitique chronique (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) : il est donc difficile d'attribuer l'infection à ces bactéries quand elles sont retrouvées par l'examen cytobactériologique des expectorations.
- Toutes les exacerbations de BPCO ne nécessitent pas un traitement antibiotique et dépendent de l'état respiratoire de base du patient (avant la survenue de l'infection) :
  - en l'absence de dyspnée ou de dyspnée d'effort isolé : pas d'antibiothérapie ;
  - en cas de dyspnée d'effort et d'expectoration franchement purulente, verdâtre : antibiothérapie probabiliste *per os* par amoxicilline ou céphalosporine de 2e génération (cefpodoxime-proxétil) ou macrolide ou pristinamycine ;
  - en cas de dyspnée de repos : amoxicilline-acide clavulanique per os ou céphalosporine de 3e génération parentérale (céfotaxime IV ou ceftriaxone IM) ou fluoroquinolone anti-pneumococcique per os (lévofloxacine) ;
  - la durée du traitement est de 5 à 10 jours selon l'antibiotique utilisé.
- La persistance d'une fièvre sous traitement justifie la réalisation d'une radiographie thoracique dans l'hypothèse d'une pneumonie.
- La présence de signes cliniques de gravité (tableau 7) justifie un transfert vers le niveau 3 (hôpital de référence) où la surveillance gazométrique est possible (gravité si $SpO_2 < 90$ %, hypoxémie < 55 mmHg, hypercapnie > 45 mmHg et acidose/pH < 7,35).
- Traitements associés : bronchodilatateurs *per os* ou en aérosols, corticothérapie courte, oxygénothérapie.
- Prévention : éviction des causes favorisantes, vaccination contre la grippe et les pneumocoques.

Tableau 7. Signes cliniques de gravité au cours d'une exacerbation de BPCO

Signes respiratoires	Dyspnée de repos, cyanose, polypnée > 25/mn, respiration abdominale et/ou par muscles respiratoires accessoires
Signes cardiovasculaires	Tachycardie > 110/mn, hypotension, marbrures, œdèmes des membres inférieurs, troubles du rythme
Signes neurologiques	Agitation, confusion, obnubilation, astérixis, coma

3.7. Bronchiolite du nourrisson

Cette virose fréquente, due au VRS, est pandémique mais sujette à des variations saisonnières (augmentation en saison des pluies en zones tropicales). Le VRS est la cause de la majorité des infections respiratoires et de nombreux décès par infection respiratoire chez le nourisson en milieu tropical (voir le chapitre «Viroses respiratoires»).

4. Pneumopathies infectieuses

4.1. Pneumopathies bactériennes cosmopolites

4.1.1. Tuberculose

Toute infection respiratoire qui dure doit faire suspecter une tuberculose et inciter à rechercher des BK. Toute recherche de BK en milieu tropical doit être couplée à un dépistage du VIH (voir le chapitre «Tuberculose»).

4.1.2. Pneumonie à pneumocoque

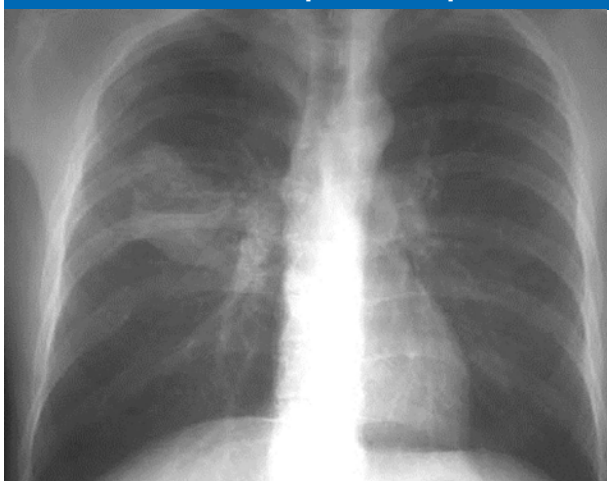
- En milieu tropical, elle est responsable de la majorité de la mortalité par atteinte pulmonaire de l'enfant de moins de 5 ans et une cause principale de décès des patients infectés par le VIH (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »)
- Chez le sujet âgé, la mise en évidence d'anomalies auscultatoires localisées, même couplées à l'existence d'anomalie radiologique, est subordonnée à la qualité de l'examen clinique.
- La radiographie thoracique s'impose en cas de suspicion de pneumonie.
- *Streptococcus pneumoniae* est un saprophyte du rhino-pharynx. Il se transmet par voie aérienne à partir de porteurs sains. L'infection du poumon est endogène et n'est pas contagieuse.
- Elle est plus fréquente et/ou plus grave sur certains terrains (tableau 8).

Tableau 8. Facteurs favorisant la fréquence et/ou la gravité de la pneumonie à pneumocoque

Infections virales lésant l'appareil ciliaire	Infection par le VIH (CD4 < 200/mm^3)
Tabagisme	Ethylisme
Obstacles bronchiques (BPCO, cancers)	Insuffisances rénale et hépatique
Fausses routes	Splénectomie et asplénie fonctionnelle de la drépanocytose
Ages extrêmes de la vie	Neutropénie
Diabète	Déficit en complément

- Le début est classiquement brutal : point de côté, frissons, température élevée, toux sèche, parfois expectoration sanguinolente (« crachat rouillé »), herpès labial, subictère et splénomégalie modérée.
- L'examen physique du patient objective une matité thoracique, une diminution du murmure vésiculaire, une augmentation des vibrations vocales (syndrome de condensation), des râles crépitants et parfois un souffle tubaire.
- Chez le sujet âgé, la symptomatologie est trompeuse à type de confusion, de dyspnée ou d'aggravation d'une pathologie préexistante. Les pneumonies des bases, diaphragmatiques, se manifestent par des douleurs abdominales.
- Les examens complémentaires pratiqués aux niveaux 2 et 3 permettent seuls un diagnostic de certitude :
  - l'image radiologique pulmonaire typique est une opacité alvéolaire segmentaire ou lobaire homogène, non rétractile à limites nettes (photo 1). Une réaction pleurale minime est fréquente ;
  - l'hémogramme montre une hyperleucocytose avec polynucléose ;
  - l'examen cytobactériologique des crachats est contributif s'il montre une prédominance de pneumocoques ;
  - les hémocultures, positives dans 20 à 30 % des cas, sont souvent la seule possibilité d'identifier le pneumocoque et de tester sa sensibilité aux antibiotiques (tableau 4).

Photo 1. Pneumonie à pneumocoques (CMIT)



- Les critères de gravité d'IRAb sont systématiquement recherchés (tableau 2) de même qu'un terrain favorisant (tableau 8). Il faut y ajouter l'atteinte de plusieurs lobes, d'autres organes que le poumon, une leucopénie, une forte hyperleucocytose, des hémocultures positives (surtout au cours du VIH-SIDA) et le retard à la prise en charge.
- Des complications sont à craindre en cas de comorbidité et de traitement tardif ou inefficace : abcès pulmonaire, SDRA, péricardite purulente, méningites ou arthrite.
- Traitement :

  Il repose sur une antibiothérapie précoce, adaptée et sur l'évaluation de la sévérité, des comorbidités à risque de décompensation et du contexte social.
  - Niveau 1 : traitement présomptif d'une IRAb (tableau 6).
  - Niveaux 2 et 3 : amoxicilline 1 g x 3/j chez l'adulte durant 5 à 7 jours. La disponibilité de génériques de fluoroquinolones antipneumococciques autorise leur usage au niveau 2 et 3 de la pyramide sanitaire du fait de la résistance croissante des pneumocoques à la pénicilline.

  En cas de souche de sensibilité diminuée à la pénicilline : ceftriaxone IM (50 mg/kg/jour) sans dépasser 2 g/j durant 10 jours.
- Prévention : vaccination des enfants selon le calendrier vaccinal national et dans tous les cas vaccination des sujets à risque (drépanocytaires homozygotes) par le vaccin contre les pneumocoques dont la durée de protection est d'environ 5 ans. En fonction des disponibilités locales, traitement préventif par pénicilline V orale des aspléniques anatomiques ou fonctionnels (voir le chapitre «Vaccinations...»).

4.1.3. Pneumonie à *Haemophilus influenzae*

- Saprophyte du rhino-pharynx des enfants, *H. influenzae* se transmet par voie aérienne. Les souches encapsulées sont responsables de formes invasives.
- *H. influenzae* b est responsable de pneumopathies (350 000 décès/an dans le monde), de méningites et d'infections ORL. Les enfants de moins de 1 an sont les principaux sujets à risque. La pneumopathie est rare après l'âge de 5 ans.
- La symptomatologie clinique est voisine de celle des pneumococcies et la prise en charge est similaire au niveau 1 (paragraphe 1.3.4 et figure 1). L'existence d'une conjonctivite concomittante est évocatrice.
- L'émergence de résistances à l'ampicilline et au cotrimoxazole justifie la prescription initale d'amoxicilline + acide clavulanique ou de C3G aux niveaux de référence. L'efficacité sur *H. influenzae* des nouvelles fluoroquinolones antipneumocoques justifie aussi leur usage au niveau 2 et 3.
- Le vaccin conjugué anti-Hib assure une protection individuelle (nourrissons) et collective (réduction du portage rhino-pharyngé) (voir le chapitre «Vaccinations...»).

4.1.4. Pneumopathies atypiques

- Elles ont en commun un aspect radiologique fait d'images interstitielles (photo 2), réticulo-nodulaires, ou en « verre dépoli » (coxiellose).

Photo 2. Pneumopathie « atypique »

- Les viroses respiratoires sont fréquemment en cause. Habituellement bénignes chez l'adulte jeune, elles sont évoquées devant un contexte d'épidémie de virose respiratoire, une conjonctivite associée, des adénopathies périphériques évoquant un adénovirose. Une évolution favorable est la règle. La pneumopathie de la grippe et de la rougeole peut être grave chez l'enfant, particulièrement en cas de malnutrition et chez la femme enceinte. Le VRS est, chez le petit enfant, plus souvent responsable de bronchiolite (voir le chapitre « Viroses respiratoires »).
- Depuis la fin de l'année 2019, le SARS-CoV2 est responsable d'une pandémie d'infections respiratoires hautes et basses de gravité variable. Le tableau clinique est celui d'une infection respiratoire haute pendant les premiers jours, suivi à partir du 7-10e jours d'une infection respiratoire basse avec pneumopathie interstitielle (en crazy paving sur le scanner thoracique) souvent hypoxémiante. Elle est responsable d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique parfois non ressentie.
- Les principales bactéries responsables de pneumopathie atypiques sont les mycoplasmes, les *Chlamydiae*, Coxiella, chez les jeunes adultes et les professions exposées aux animaux, le bacille de la coqueluche et les légionelles (tableau 9).
- Chez les immunodéprimés, on évoque une pneumocystose (voir les chapitres « Infection par le VIH et SIDA »).
- Les signes fonctionnels sont peu spécifiques (fièvre et toux, fièvre isolée, dyspnée fébrile, aggravation d'un état pathologique sous-jacent) de même que les signes physiques (râles sous-crépitants) en dehors des signes extra pulmonaires qui ont une valeur d'orientation (myalgies, troubles digestifs et neurologiques des légionelloses, myringite des infection à mycoplasme) (tableau 9).
- Les examens complémentaires n'ont d'intérêt que pour les formes graves transférées aux niveaux 2 et 3 : sérologies et PCR des pathogènes respiratoires sur les prélèvements respiratoires hauts (crachats) ou bas (aspiration trachéale, prélevement distal, lavage bronchiolo-alvéolaire).
- Traitement : devant des signes cliniques très évocateurs et un terrain en faveur de pneumopathie atypique, un traitement par les macrolides ou les cyclines est institué à la place de l'amoxicilline.

Tableau 9. Caractéristiques des pneumopathies atypiques bactériennes					
Bactéries	**Contamination**	**Terrain**	**Symptômes particuliers**	**Diagnostic**	**Traitement**
Mycoplasma pneumoniae	Aérienne Interhumaine	Enfants Adultes jeunes	Myringite bulleuse, atteinte neurologique, arthrite, érythème polymorphe, anémie hémolytique	Sérologie	Macrolides Cyclines x 15-21 j
Chlamydiae pneumoniae	Aérienne Interhumaine	Tous âges	Pharyngite	Sérologie	Cyclines Macrolides x 10-15 j
C. psittaci (ornithose-psittacose)	Aérienne Perroquet Perruche Pigeon volaille	Eleveurs d'oiseaux	Eruption, splénomégalie, arthralgies, épistaxis, adénopathies médiastinales, cytolyse hépatique	Sérologie	
Coxiella burnetii	Aérienne ou digestive par bovins, ovins, caprins, rongeurs	Eleveurs	Myalgies, hépato-splénomégalie, hépatite granulomateuse	Sérologie	Cyclines Fluoroquinolones x 21 j

4.1.5. Légionellose

- Due à un bacille Gram négatif intra cellulaire, elle touche surtout les personnes âgées, les immunodéprimés (SIDA), les cancéreux, les fumeurs, les éthyliques, les patients atteints par des maladies respiratoires ou cardiaques chroniques.
- La contamination aérienne se fait par les aérosols (climatisation, eau chaude contaminée).
- Aux signes respiratoires de pneumonie s'associent des myalgies, des troubles digestifs et neurologiques (confusion, céphalées), signes évocateurs permettant de débuter un traitement présomptif par macrolide en l'absence de moyens de diagnostic biologique.
- La pneumonie s'étend souvent à deux lobes et peut se compliquer de pleurésie et de détresse respiratoire.
- Les signes biologiques sont évocateurs : hyperleucocytose, polynucléose, hyponatrémie, élévation de la créatinine, des transaminases et des CPK.
- La recherche d'antigènes de *Legionella* sérotype type I par un test rapide dans les urines est spécifique mais inconstamment positive. Le diagnostic rétrospectif peut être obtenu par la réalisation de deux sérologies itératives. L'augmentation par 4 des titres des anticorps est significative. Son intérêt est plus épidémiologique que clinique.
- La PCR, lorsque disponible, permet d'obtenir rapidement le diagnostic.
- Traitement : macrolide, par exemple azithromycine (10 jours) dans les formes simples ou associée à la rifampicine en cas de forme grave (21 jours). Alternatives : fluoroquinolone ± rifampicine ou macrolide + fluoroquinolone.

4.1.6. Nocardiose

Cette infection cosmopolite due à des bactéries telluriques, essentiellement *Nocardia asteroïdes* et *N. brasiliensis*, touche surtout les immunodéprimés et se manifeste dans 75 % des cas par une infection pulmonaire simulant la tuberculose surtout lorsque l'évolution est traînante et que les images radiologiques sont à type d'abcès pulmonaires (voir le chapitre « Actinomycoses et nocardioses »).

4.1.7. Pneumopathies d'inhalation

- Il existe un risque d'inhalation de sécrétions oro-pharyngées, d'aliments et de bactéries qu'ils véhiculent au cours des affections comportant des troubles permanents ou temporaires de la conscience avec en conséquence une atteinte des réflexes nauséeux et de la déglutition (anesthésie, coma, grand âge, maladies neurologiques). Certaines maladies ORL sont également responsables de troubles de déglutition en l'absence de troubles de conscience. Elle peut être communautaire ou nosocomiale.
- L'infection est polymicrobienne. Les principales bactéries en cause sont les anaérobies (*Bacteroïdes* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptococus* sp., *Peptostreptococcus* sp.), les cocci Gram+ (Streptocoques du groupe milleri, *Staphylococcus aureus*), les bacilles Gram - (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp.).
- Le diagnostic est évoqué devant la coexistence de troubles de la déglutition et de troubles respiratoires fébriles. L'anatomie de l'arbre bronchique explique que l'atteinte est plus volontiers en base droite qu'en base gauche (bronche souche droite plus verticale que la bronche souche gauche).
- La radiographie montre le plus souvent une pneumopathie du lobe inférieur droit ; des formes bilatérales sont possibles (photo 3).
- L'association d'antibiotiques présomptive doit couvrir prioritairement les staphylocoques, les anaérobies et les bacilles Gram - : amoxicilline + acide clavulanique (1 g IV toutes les 8 heures) ou cefotaxime (1 g IV toutes les 8 heures) + métronidazole (500 mg IV ou PO x 3/j IV ou PO) durant au moins 3 à 5 jours.

Photo 3. Pneumopathie d'inhalation bilatérale

4.1.8. Coqueluche (voir chapitre « Coqueluche »)

4.2. Pneumopathies bactériennes tropicales

4.2.1. Leptospirose pulmonaire

Les leptospiroses sont une cause assez fréquente de pneumopathie interstitielle fébrile (souvent sevère) en milieu tropical (tableau 10. Voir le chapitre «Leptospiroses»).

4.2.2. Salmonelloses pulmonaires

Elles sont surtout observées en cas de déficit immunitaire (SIDA) et d'hémoglobinopathie (tableau 10. Voir les chapitres «Salmonelloses non typhiques» et «Infections et drépanocytose»).

4.2.3. Charbon pulmonaire

Bacillus anthracis, responsable de cette pneumopathie suraiguë spontanément mortelle après inhalation de spores, est un agent de bioterrorisme (tableau 10. Voir le chapitre « Charbon »).

4.2.4. Peste pulmonaire

Cette pneumonie suraiguë hémorragique est contagieuse et nécessite un isolement respiratoire strict (tableau 10. Voir le chapitre « Peste »).

Tableau 10. Principales pneumopathies bactériennes tropicales

Maladie	Agent pathogène	Pneumopathie	Autres localisations	Diagnostic	Traitement
Leptospiroses	*Leptospira interrogans surtout L. ictero-hemorragiae*	Aiguë : opacités floconneuses, infiltrats, hémoptysies, SDRA	Méningite Néphrite Hépatite	Examen direct Culture sang / LCR / urines / LBA, PCR Sérologie	Pénicillines C3G cyclines
Salmonelloses	*Salmonella sp.*	Abcès, pleurésie, pneumonie, fistules, SDRA	Digestives Os Vésicule biliaire	Hémocultures Culture du pus	C3G, Fluoroquinolones (attention, résistances fréquentes), Cotrimoxazole.
Charbon	*Bacillus anthracis*	Suraiguë : condensations, élargissement médiastinal, ± pleurésie hémorrragique	Intestinales Méningite Hépatite Septicémie	Hémocultures ± toxinémie en ELISA PCR	Pénicilline Doxycycline Ciprofloxacine
Peste	*Yersinia pestis*	Suraiguë : infiltrats et excavations Hémoptysies SDRA	Adénopathies suppurées (bubon)	Culture des crachats Hémocultures Test rapide	Fluoroquinolones en première intention, aminosides, alternative : doxycycline
Mélioïdose	*Burkholderia pseudo-mallei*	Broncho-pneumonies aiguës Abcès Hémoptysies SDRA	Abcès possibles au niveau de la peau, du foie, de la rate et de la plupart des organes	Culture des crachats et des pus Hémocultures	Phase aiguë : Ceftazidime ou carbapénèmes Amox-acide clavulanique Puis : cotrimoxazole + doxycycline ou amox-acide clavulanique

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

4.2.5. Mélioïdose pulmonaire

Les pneumopathies sont les localisations les plus fréquentes et les plus graves de la mélioïdose. Les rechutes sont fréquentes (tableau 10. Voir le chapitre « Mélioïdose »).

4.3. Pneumopathies virales

4.3.1. Grippe humaine et grippe aviaire (voir le chapitre « Viroses respiratoires »).

4.3.2. Pneumopathies à Hantavirus

- Ces virus de la famille des *Bunyaviridae* transmis à l'homme par contact avec des rongeurs sont responsables en milieu tropical soit de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (virus Hantaan et Séoul en Asie), soit de pneu-

mopathies graves (virus du groupe Sin Nombre) (voir le chapitre «Infections par les Filovirus, les Arenavirus et les Hantavirus»).

4.3.3. Infections respiratoires à coronavirus émergents (voir les chapitres «Épidémiologie des maladies transmissibles...» et «Viroses respiratoires»).

4.4. Images cavitaires et opacités arrondies du poumon

4.4.1. Abcès du poumon à pyogènes

Il réalise une opacité cerclée épaisse avec typiquement un niveau hydro-aérique (photo 4).

- Les principales bactéries en cause sont les anaérobies, le staphylocoque doré, les streptocoques, les entérobactéries, les bactéries hospitalières multirésistantes. L'abcès est souvent plurimicrobien.
- Le contexte est celui d'un syndrome infectieux avec une expectoration purulente, fétide, parfois de survenue brutale et abondante (vomique par ouverture de l'abcès dans une bronche), d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, d'un terrain à risque : éthylique, immunodéprimé, vieillard alité, troubles de la conscience, ventilation assistée.
- Les bactéries sont recherchées dans les expectorations, les prélèvements broncho-pulmonaires et par les hémocultures.
- Le traitement présomptif repose, durant au moins 3 semaines, sur l'amoxicilline-acide clavulanique ou sur l'association C3G + métronidazole en cas d'infection communautaire et sur les ß-lactamines actives sur les pyocyaniques en cas d'infection nosocomiale. Le drainage chirurgical de l'abcès ou d'un empyème pleural secondaire est parfois nécessaire.

Photo 4. Abcès du poumon à pyogènes

4.4.2. Abcès amibien du poumon

Il est dû à *Entamoeba histolytica*. C'est la complication la plus fréquente de l'abcès amibien du foie. Sa symptomatologie associe, en plus des symptômes de l'abcès amibien du foie, une douleur thoracique, une dyspnée, une hémoptysie et de la toux. Il peut survenir une pleurésie réactionnelle (voir le chapitre "Amoebose tissulaire").

4.4.3. Aspergillose cavitaire (aspergillome)

Elle complique une cavité préexistante et est rarement primitive. Les filaments enchevêtrés d'*Aspergillus* sp. forment une boule dans la cavité, donnant en radiographie le classique aspect « en grelot » (voir le paragraphe 4.7.1).

4.4.4. Pneumopathies à *Klebsiella pneumoniae*

Elles sont plus fréquentes chez les patients dénutris ou alcooliques, souvent cavitaires et hémorragiques.

4.4.5. Pneumopathies à *Staphylococcus aureus*

L'existence d'une pneumopathie sevère avec signes de choc septique doit faire évoquer une pneumopathie à *Staphylococcus aureus*. Elle survient fréquemment au décours d'une infection respiratoire d'origine virale (avec réaggravation brutale des symptômes suite à une amélioration initiale). Par ailleurs, en cas de bactériémie, les métastases septiques sous la forme d'abcès multiples pulmonaires ou extrapulmonaires peuvent apparaître. Chez le nourisson, il existe des formes avec abcès pulmonaires volumineux (bulleux) pouvant se rompre dans la plèvre et être responsable d'un pyopneumothorax. Lorsqu'elle est possible, la recherche de leucocidine de Penton-Valentine peut être réalisée.

4.4.6. Tuberculose

Elle peut se traduire par des cavités uniques ou multiples à parois fines (cavernes) au sein d'infiltrats. La localisation aux sommets est évocatrice (voir le chapitre « Tuberculose »).

4.4.7. Kyste hydatique du poumon

Il représente 15 à 40 % des localisations hydatiques. La découverte est parfois fortuite, parfois suite à une pneumonie clinique aboutissant à la réalisation d'un cliché thoracique. Rarement le kyste est révélé par une vomique, des douleurs thoraciques et une fièvre traduisant la surinfection de la tumeur parasitaire. Il est évoqué devant un aspect radiologique de masse arrondie en « boulet de canon ». Après une vomique, l'image est celle d'une cavité dans laquelle flotte la formation parasitaire, réalisant une image « en nénuphar » (voir le chapitre «Migrations larvaires et impasses parasitaires»).

4.5. Pneumopathies parasitaires

4.5.1. Paragonimose (voir le chapitre «Distomatoses»)

4.5.2. Bilharziose pulmonaire

A la phase d'invasion, une pneumonie peut survenir lors du passage des larves dans les poumons. L'auscultation retrouve alors des râles crépitants et sibilants accompagnés d'une éosinophilie sanguine. La forme chronique est due à l'embolisation dans les capillaires pulmonaires d'œufs de *Schistosoma mansoni* ou *S. japonicum* plus souvent que de *S. haematobium* et se manifeste par une hypertension pulmonaire, une granulomatose pulmonaire évoluant progressivement vers la fibrose et le cœur pulmonaire chronique. L'aspect de miliaire du poumon peut poser un problème de diagnostic différentiel avec la tuberculose (voir le chapitre « Bilharzioses ou schistosomoses »).

4.5.3. Poumon éosinophile tropical

L'hyperéosinophilie sanguine est constante, des cristaux de Charcot-Leyden sont parfois présents dans l'expectoration (voir les chapitre « Hyperéosinophilie… » et « Migrations larvaires et impasses parasitaires »). Plusieurs mécanismes parasitaires sont en cause (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires ») :

Passage pulmonaire de larves au cours d'impasses parasitaires chez l'homme réalisant un syndrome de *larva migrans* viscérale

- Les parasites en cause sont *Toxocara canis* du chien, *Toxocara cati* du chat, *Ascaris suum* du porc, *Dirofilaria immitis* du chien, *Trichinella spiralis* des suidés et du cheval, *Gnathostoma* sp. du chat.
- Les symptômes sont une toux, une respiration asthmatiforme, des râles sibilants, souvent une hépato-splénomégalie et à la radiographie des infiltrats et des nodules. La fièvre est inconstante. Ces symptômes peuvent persister plusieurs semaines. Au cours de la trichinose des manifestations thoraciques plus sévères sont possibles : hémoptysie, myocardite, atteinte des muscles respiratoires.
- Le diagnostic, orienté par la forte éosinophilie sanguine, repose sur les sérologies.

Passage pulmonaire fugace au cours du cycle normal d'un parasite chez l'homme

- Les principaux vers en cause sont *Ascaris lumbricoïdes*, *Stongyloïdes stercoralis*, *Ankylostoma* sp. *Schistosoma* sp. (voir les chapitres « Parasitoses intestinales » et « Bilharzioses »).
- Les signes fonctionnels sont habituellement discrets ou absents contrastant avec l'importance des signes radiologiques à type d'infiltrats labile (syndrome de Löffler).
- L'hyperéosinophilie est maximale quand les infiltrats disparaissent.

- Le diagnostic étiologique repose sur la sérologie (anguillulose, bilharziose) ou la recherche ultérieure d'œufs, de larves dans les selles ou les urines.
- La guérison est spontanée, sans séquelles. Le traitement étiologique est efficace surtout *a posteriori* quand les helminthes adultes sont installés dans leur site définitif : ivermectine *per os* 200 µg/kg x 1 j ou albendazole *per os* 400 mg x 1-3 j (ascaris, anguillules), praziquantel *per os* 40-60 mg/kg x 1j (schistosomes) (voir le chapitre « Antiparasitaires »).
- Deux syndromes sont beaucoup plus sévères :
  - **Le syndrome de Katayama** ou « fièvre de safari » parfois observé lors de la migration des larves de schistosomes, en particulier lors des primo-infections chez les voyageurs, posant le problème d'une fièvre au retour de voyage en milieu tropical. La pneumopathie se traduit radiologiquement par des micronodules, des opacités focales ou un aspect en rayon de miel. La sérologie permet le diagnostic. Ce syndrome doit être différencié de la bilharziose chronique, apyrétique et accompagné d'une faible éosinophilie. Le traitement du syndrome de Katayama est symptomatique (corticoïdes) car le praziquantel n'est pas efficace voire délétère durant la phase de migration larvaire (voir le paragraphe 4.5.2 et le chapitre « Bilharzioses »).
  - **L'anguillulose maligne** est la dissémination de larves rhabditoïdes d'anguillules dans tout l'organisme, au cours des immunodépressions, de corticothérapies et chez les patients infectés par le HTLV1. Des infiltrats pulmonaires massifs peuvent entraîner un SDRA. Les larves invasives peuvent charrier avec elles des entérobactéries provenant du tube digestif, et être responsables d'un choc septique avec une bactériémie à entérobactérie, une méningoencéphalite primitive à entérobactérie, ou d'autres manifestations infectieuses bactériennes associées à cette parasitose. L'éosinophilie est souvent normale sous corticothérapie. Les larves d'anguillules peuvent être trouvées dans les prélèvements respiratoires. Le traitement repose sur l'arrêt de la corticothérapie, l'ivermectine, l'antibiothérapie probabiliste systématique couvrant les entérobactéries (par exemple, C3G injectable) et la réanimation.

    La gravité de ce syndrome justifie le traitement présomptif de l'anguillulose par l'ivermectine *per os* (200 µg/kg x 1 j à répéter à 2 reprises à 15 jours d'intervalle) ou l'albendazole *per os* (200-400 mg/j x 1-3 j) avant toute corticothérapie (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).

4.5.4. Poumon éosinophile filarien

- Observé surtout en Asie, il est du aux filarioses lymphatiques humaines (*W. bancrofti*, *B. malayi*) ou aux filaires animales en impasse parasitaire.
- Les signes fonctionnels et radiologiques sont progressifs, pseudo tuberculeux : toux, dyspnée évoluant vers l'insuffisance respiratoire et un syndrome restrictif plus qu'obstructif. L'aspect dépoli des poumons évolue vers des micronodules et des infiltrats interstitiels (photo 5).
- Le diagnostic étiologique est évoqué devant la forte éosinophilie, l'augmentation des IgE, et il est confirmé par la sérologie. Il n'y a pas de microfilarémie décelable. Un traitement précoce par l'ivermectine et/ou la diéthylcarbamazine permet d'éviter l'évolution vers une fibrose pulmonaire séquellaire (voir le chapitre « Filarioses »).

Photo 5. Poumon éosinophile filarien

4.6. Mycoses pulmonaires

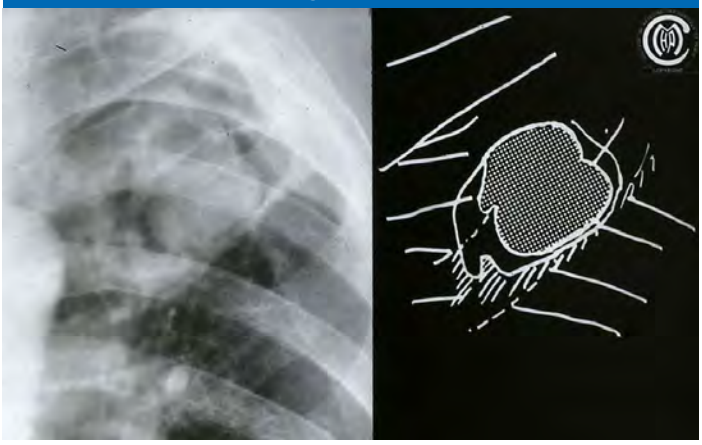
4.6.1. Aspergillose

- Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux cosmopolites répandus dans la nature. *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus souvent incriminée. Les spores inhalées par l'homme ne sont pas pathogènes sauf en cas d'allergie (alvéolites allergiques, asthme aspergillaire), de lésions cavitaires du poumon préexistantes (aspergillome) et chez l'immunodéprimé (aspergillose invasive). Le tropisme des *Aspergillus* pour les vaisseaux explique la fréquence des thromboses, des nécroses et des hémoptysies chez l'immunodéprimé et en particulier les patients profondément neutropéniques.
- L'hypersensibilié aux *Aspergillus* (aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou ABPA) se manifeste par de l'asthme, de la toux, des infiltrats pulmonaires labiles d'alvéolites (poumon du fermier), une hyperéosinophilie dans le sang et les expectorations. La sérologie aspergillaire est positive (IgE et les IgE totales élevées > 1000UI/mL). L'examen des crachats objective des filaments parfois agglomérés en moules aspergillaires. La prévention repose sur le port de masques protecteurs.

L'aspergillome est la colonisation de cavités pulmonaires (surtout cavernes tuberculeuses mais aussi bronchectasies, emphysème, cancer du poumon, sarcoïdose) par le champignon réalisant un aspect radiologique de nodule pulmonaire entouré ou non d'un croissant gazeux (aspect de « grelot ») (photo 6). Le risque est l'hémoptysie.

- Le diagnostic est assuré par la présence de nombreux filaments dans les expectorations et par la sérologie aspergillaire positive. La recherche d'antigène aspergillaire (galactomannane) est négative.
- Le traitement est chirurgical si les hémoptysies menacent le pronostic vital.

Photo 6. Aspergillome intra-cavitaire du sommet gauche



L'aspergillose pulmonaire invasive touche l'immunodéprimé :

- Les facteurs favorisants sont la neutropénie, les longues corticothérapies, l'utilisation d'immunosuppresseurs en particulier en cas de greffe.
- La toux, la dyspnée, la fièvre, des hémoptysies, une pneumopathie résistant aux antibiotiques sont les signes révélateurs.
- La radiographie du thorax et surtout le scanner objectivent typiquement une pneumopathie extensive ou une opacité nodulaire. La présence d'un halo de tonalité intermédiaire entre l'opacité et le parenchyme adjacent est évocatrice. Un croissant gazeux est parfois visible à la phase de sortie de l'agranulocytose.
- L'examen des expectorations ou des prélèvements distaux est évocateur quand il objective des filaments mycéliens septés. La sérologie n'est pas contributive. La recherche d'antigène aspergillaire dans le sang ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire permet le diagnostic mais n'est souvent pas disponible dans les pays tropicaux : la biopsie bronchique distale endoscopique ou la biopsie transbronchique restent alors les techniques de diagnostic de référence.
- Le traitement classique repose sur le voriconazole, rarement disponible dans les pays à faible revenus. L'amphotéricine B est une alternative mais hautement néphrotoxique dans sa forme non liposomale. Ce traitement est prolongé au moins 2 semaines après la disparition des symptômes (voir le chapitre « Antifongiques »).

- La prévention repose sur les mesures d'isolement protecteur des patients neutropéniques profonds (PNN < 0,5 g/L) en milieu hospitalier (voir le chapitre « Transmission des infections »).

4.6.2. Atteinte pulmonaires au cours de l'histoplasmoses, de la cryptococcose, de la talaromycose, de la coccidioïdomycose, de la paracoccidioïdomycose et de la blastomycose (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).

4.7. Pneumopathies du fœtus et du nouveau-né

4.7.1. Pneumopathies congénitales

La contamination est transplacentaire, due à la syphilis, à la toxoplasmose ou à des virus (CMV, virus Herpes, rubéole). La pneumopathie fait partie d'un tableau d'infection polyviscérale parfois associée à des malformations fœtales (voir le chapitre « Infections et grossesse »).

4.7.2. Pneumopathies du nouveau-né

Elles sont dues à l'inhalation du liquide amniotique lors du passage de la filière génitale. Les pathogènes habituellement en cause sont les streptocoques du groupe B (*S. agalactiae*), les BGN ou *Chlamydiae trachomatis* (voir le chapitre « Infections néonatales »).

4.8. Infections pulmonaires au cours du VIH-SIDA

- L'infection pulmonaire est une des manifestations révélatrices de l'infection par le VIH (tableau 11).
- La sérologie VIH est pratiquée devant toute pneumopathie traînante ou récurrente.
- La recherche d'une tuberculose est systématique devant une pneumopathie chez un patient infecté par le VIH.
- La pneumonie à pneumocoques est une cause majeure de décès au cours du SIDA dans les pays tropicaux ; la pneumocystose y est moins souvent identifiée que dans les pays du Nord sauf chez l'enfant.
- Des mycoses profondes pulmonaires sont à rechercher en fonction de leur épidémiologie géographique (histoplasmoses, cryptococcose, talaromycose).
- La chimioprophylaxie par le cotrimoxazole permet de réduire la fréquence de la pneumocystose lorsque les CD4 sont < à 200/mm³ (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

Tableau 11. Principales étiologies des pneumopathies infectieuses au cours de l'infection par le VIH

Fréquence	Pneumopathies	Agents pathogènes
++++	Pneumonie	*Streptococcus pneumoniae*
+++	Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*
+	Pneumocystose	*Pneumocystis jiroveci*
+	Histoplasmose	*Histoplasma capsulatum, H. duboisii*
+ (Asie du Sud-Est)	Talaromycose	*Talaromyces marneffei*
+	Maladie de Kaposi	HHV8
+	Pneumonie à CMV	CMV
±	Nocardiose	*Nocardia* sp.
	Aspergillose invasive	*Aspergillus* sp.

4.9. Prévention et prise en charges des IRAb chez les voyageurs (tableau 12a et 12b)

- Dans l'hémisphère Sud, la saisonnalité de la grippe n'est pas la même que dans l'hémisphère Nord. Les voyageurs qui se rendent dans des pays de l'hémisphère opposé pendant la saison de la grippe sont donc particulièrement exposés, surtout s'ils n'ont pas acquis un certain degré d'immunité du fait d'une infection récente ou par des vaccinations régulières.

- Les souches qui frappent l'hémisphère Nord et l'hémisphère Sud peuvent présenter des différences importantes : la composition des vaccins diffère donc selon les hémisphères. Le vaccin disponible dans l'un des hémisphères peut ne conférer qu'une protection partielle contre la grippe qui sévit dans l'autre, mais certaines années les vaccins sont identiques. Les années où les souches vaccinales ne sont pas les mêmes pour le Nord et le Sud, les personnes à risque peuvent se faire vacciner 2 semaines avant le départ contre la grippe qui sévit dans l'hémisphère où elles se rendent. Si cela est impossible, elles doivent se faire vacciner dès que possible après leur arrivée à destination.

Tableau 12a. Recommandations de prévention des IRAb chez les voyageurs

Recommandations aux voyageurs avant le départ	Infection ciblée
Éviter les contacts de la terre et les produits d'origine animale (souvenirs en peau d'animal)	Charbon
Protection par masque en cas d'exposition à la poussière et en cas d'exposition aux fientes de chauve-souris (visite de grottes, spéléologie…)	Coccidioïdomycose Histoplasmose
- Éviter les marchés d'animaux vivants - Éviter les contacts avec les volailles, les surfaces pouvant être contaminées par leurs déjections, les oiseaux sauvages morts ou malades, - Éviter la consommation des produits avicoles peu cuits - Se laver souvent les mains (savon, solutions hydro-alcooliques)	SARS CoV Grippe aviaire (si endémie/épidémie dans le pays visité)
- Éviter les contacts avec les rongeurs morts ou vivants et leurs excréments - Éviter de nager ou de marcher dans une eau potentiellement contaminée, par les rongeurs (canaux, étangs, rivières, ruisseaux, marécages)	Leptospiroses Hantaviroses Peste
- Éviter la consommation d'aliments non cuits en particulier de crustacés	Paragonimose *Larva migrans* pulmonaire

Tableau 12b. Prévention vaccinale des IRAb chez les voyageurs

Diphtérie	Mise à jour du calendrier vaccinal général : DTP
Coqueluche	DTPCa (valence coqueluche acellulaire) chez les nourissons, les jeunes enfants et les jeunes parents ou jeunes adultes avec projet parental
Haemophilus influenzae	Hib chez les enfants > 2 mois et en cas d'asplénie chez les enfants > 5 ans et adultes
Grippe	Age > 65 ans, comorbidités, femmes enceintes
Pneumococcies	Personnes âgées, comorbidités, tous les enfants entre 2 mois et 2 ans, enfants à risques après 2 ans, adultes à risque : 1 dose de vaccin conjugué 13-valent puis 1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 8 semaines plus tard
Tuberculose	BCG : recommandation forte pour les enfants de moins de 15 ans exposés à un risque élevé de tuberculose dans leur entourage ou dans leur environnement (séjour prolongé ou séjours fréquents zone de forte prévalence de tuberculose). Contre-indication stricte en cas d'infection par le VIH, quel que soit le taux de CD4.
COVID-19	Vaccination recommandée de manière large avant tout voyage

Sites web recommandés (accès libres) concernant ce chapitre :

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181640/WHO_FWC_MCA_14.9_fre.pdf?sequence=1
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health
https://www.medbox.org/preview/5da470c3-aa98-40f9-9fd6-19021fcc7b87/doc.pdf
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/fr/

Pleurésies infectieuses

L'inflammation de la plèvre, qui définit la pleurésie, est souvent déterminée par une infection. Il est important de reconnaître une pleurésie et d'en déterminer la cause afin de prendre les mesures appropriées pour traiter l'inflammation locale et la pathologie sous-jacente.

Les agents des pleurésies infectieuses sont cosmopolites (voir le chapitre « Infections respiratoires basses ») en dehors de la mélioïdose, des parasitoses pleuro-pulmonaires et de certaines mycoses profondes.

1. Reconnaître une pleurésie

1.1. Circonstances de découverte

L'atteinte pleurale peut être :
- révélée par une douleur thoracique, accompagnée d'une toux et d'une dyspnée d'installation récente ;
- détectée lors du bilan d'une toux chronique ou d'une dyspnée progressive ou à l'occasion d'un bilan systématique.

1.2. Les signes respiratoires

Les signes respiratoires sont au premier plan :
- toux, sèche, pénible, souvent liée à la position ;
- dyspnée, souvent liée à l'importance de l'épanchement, à l'altération de la fonction respiratoire sous-jacente ou parfois à la douleur occasionnée ;
- douleur thoracique, souvent intense, qui traduit l'inflammation locale.

Ils sont souvent associés à la fièvre qui est parfois très élevée, en rapport avec l'inflammation pleurale.

1.3. L'examen clinique

Il permet de faire le diagnostic lorsqu'il montre :
- une matité déclive à la percussion thoracique : sa limite supérieure se déplace avec la position ;
- à l'auscultation, le murmure vésiculaire et les vibrations vocales sont abolis dans la même zone ; un souffle pleurétique peut être perçu à la limite supérieure. Lorsque l'épanchement est peu abondant, la perception d'un frottement témoigne de l'inflammation des 2 feuillets de la plèvre.

Cependant ces signes peuvent être frustes ou même manquer lorsqu'il s'agit d'une pleurésie cloisonnée ou s'il existe un foyer thoracique associé.

1.4. L'examen radiographique

Il confirme le diagnostic :
- la pleurésie en plèvre libre est affirmée sur la mise en évidence d'une opacité à concavité supérieure qui comble le cul-de-sac pleural (ligne de Damoiseau) ; le niveau liquide se déplace en fonction de la position (photo 1) ;
- les épanchements cloisonnés, les pleurésies suspendues (photo 2), les tumeurs pleurales ou même un simple épaississement des feuillets peuvent être identifiées à l'examen radiologique ;
- une opacité dont l'angle de raccordement à la paroi est obtus implique sa participation pleuro-pariétale.

L'examen radioscopique permet également de faire le diagnostic en objectivant facilement la mobilité en fonction de la position et en repérant les lésions ainsi que les altérations de la cinétique pulmonaire et diaphragmatique associées.

Photo 1. Pleurésie gauche de la grande cavité (CHMP)

Photo 2. Pleurésie interlobaire moyenne droite

1.5. L'échographie

Elle confirme l'épanchement. Elle est particulièrement utile pour le localiser (notamment dans les pleurésies cloisonnées ou suspendues), en définir les caractéristiques ultrasonores et guider la ponction.

1.6. Le scanner

Il permet de préciser la topographie des petits épanchements, de différencier les abcès pulmonaires des empyèmes pleuraux et surtout de visualiser les anomalies du parenchyme pulmonaire masquées par la pleurésie sur les clichés radiographiques.

2. Approche étiologique

2.1. Interrogatoire

On recherche la notion :
- soit d'un épisode fébrile aigu récent, accompagné éventuellement de signes respiratoires aigus (point de côté, gène respiratoire…) ;
- soit d'une toux persistante, d'une fièvre chronique, de sueurs nocturnes, d'une anorexie et/ou d'un amaigrissement ;
- d'antécédents propices au développement d'une pleurésie : notion de pleurésie antérieure, inhalation accidentelle, fausse route récente, tuberculose ou cancer connus, hémopathie, parasitose systémique (filariose), infection à VIH… ;
- d'une possible contamination : cas d'infections respiratoires et notamment de tuberculose dans l'entourage, environnement humain et animal, expositions environnementales...

2.2. L'examen clinique, la biologie et l'imagerie (radiographie, scanner, échographie)

Ils permettent de suspecter ou d'identifier :
- le mécanisme de survenue d'une pleurésie infectieuse :
  - plaie ou tumeur pariétale thoracique, nodule onchocercien ;
  - pneumonie localisée ou infiltrat diffus ;
  - collection, cavité ou tumeur broncho-pulmonaire ;
  - adénopathies ou tumeur médiastinale, lésions péricardiques ;
  - atteinte diaphragmatique (coupole déformée, altérée ou ascensionnée) souvent associée à une pathologie sous-diaphragmatique (abcès hépatique, abcès sous-phrénique) ;

- pathologie bucco-dentaire ou pharyngée ;
- infection ORL ou des voies aériennes supérieures ;
- sepsis ;
- troubles de déglutition ;
- une pathologie générale : cancer, lymphome ou hémopathie, immunodépression (SIDA)…

2.3. Ponction et biopsie pleurales

La ponction est l'examen d'orientation ou de diagnostic essentiel. Elle permet de réaliser l'analyse du liquide de l'épanchement pleural (voir le paragraphe « Examen des épanchements pleuraux » dans le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

La première étape est l'examen macroscopique du liquide pleural, associé au test de Rivalta, facilement disponible en toutes conditions. On distingue :
- les liquide clairs, transsudatifs (Rivalta -) (évoquant une insuffisance cardiaque ou anasarque par réduction de la pression oncotique au cours des syndromes néphrotiques et des états de dénutrition), souvent noninfectieux ;
- les pleurésies sérofibrineuses (Rivalta +), témoignant d'une inflammation (tuberculose, infection subaiguë, maladie inflammatoire, cancer…), parfois légèrement hémorragiques.
- les pleurésies purulentes évoquant une infection à pyogènes (streptocoques, staphylocoques) à anaérobies (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*,...);
- les liquides franchement hémorragiques (hémothorax), qui en l'absence de traumatisme évoquent un cancer pleural ;
- les liquides chyleux (chylothorax) évoquant une obstruction lymphatique (par exemple dans les filarioses lymphatiques) ou une plaie du canal thoracique.

L'analyse biochimique du liquide permet de distinguer les transsudats des exsudats :
- transsudats : < 25 g/L de protéines, < 1 000 cellules/µL
- exsudats : > 35 g/L de protéines, > 1 000 cellules/µL
- en zone grise, entre 25 et 35 g/L, l'élévation des LDH pleuraux permet d'orienter vers un exsudat.

L'analyse cytologique permet parfois d'affiner l'étiologie :
- polynucléaires neutrophiles dans les infections à bactéries pyogènes,
- polynucléaires éosinophiles dans les parasitoses thoraciques,
- lymphocytes dans les tuberculoses, les cancers ou les hémopathies, chylothorax…
- cellules tumorales.

L'analyse microbiologique à l'examen direct permet d'identifier les bactéries mais aussi parfois des éléments parasitaires (microfilaires, scolex de kyste hydatique, oeufs de *Paragonimus* sp…).

La culture bactérienne est effectuée idéalement sur des flacons d'hémocultures ensemencés avec du liquide pleural au lit du patient, et à partir du liquide pleural envoyé au laboratoire. Elle utilise des milieux standards et des milieux spécifiques comme le milieu de Loewenstein-Jensen pour le bacille de Koch.

La biopsie pleurale (faite à l'aiguille de Castellin ou d'Abrams) permet un examen histologique utile au diagnostic de l'origine infectieuse (tuberculose) ou tumorale de la pleurésie.

3. Pleurésies séro-fibrineuses, exsudatives

L'épanchement pleural exsudatif se caractérise par un liquide clair, Rivalta +, riche en cellules, témoignant d'une inflammation (voir le paragraphe 2.3).

3.1. Pleurésie tuberculeuse

- Le liquide est clair, exsudatif (Rivalta +) mais modérément inflammatoire (quantité de protéines peu élevée, leucocytes < 2 000 en majorité lympho-monocytaires). La recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants et la culture sur Loewenstein-Jensen/Coletsos sont le plus souvent négatives.
- C'est la mise en évidence de signes de tuberculose évolutive qui est susceptible de donner des arguments en faveur de ce diagnostic :

- infiltrat pulmonaire de tuberculose commune ou de miliaire ;
- autres localisations viscérales de tuberculose commune ;
- fièvre, sueurs, toux chronique nocturnes, amaigrissement progressif ;
- notion d'une primo-infection tuberculeuse récente et/ou d'un virage récent des réactions tuberculiniques ;
- mise en évidence de réactions d'immunité cellulaire spécifique particulièrement intenses (Tubertest*) ;
- notion de tuberculose évolutive dans l'entourage proche…

• La confirmation sera obtenue par la mise en évidence de granulomes spécifiques à l'examen histologique d'une ou de plusieurs biopsies pleurales ou de la biopsie d'un autre organe et/ou par la détection de bacilles tuberculeux dans l'expectoration (ou un autre prélèvement). La culture des fragments de biopsies pleurales améliore le taux de réussite diagnostique de la biopsie.

• Après confirmation ou sur forte présomption, un traitement anti-tuberculeux sera mis en route suivant les recommandations en vigueur dans le pays (voir les chapitres « Tuberculose » et « Antituberculeux »). Elle sera accompagnée de ponctions évacuatrices si nécessaire. Le traitement ne permet pas toujours d'éviter les séquelles respiratoires dues à l'épaississement fibreux de la plèvre (pachypleurite). Celle-ci peut être limitée par la réalisation précoce d'un talcage pleural, qui est à discuter en cas d'épanchement récidivant.

3.2. Pleurésie parapneumonique non compliquées

• On parle d'épanchement pleural parapneumonique non-compliqué lorsque l'épanchement est inflammatoire mais non infecté (examen direct et culture négatifs).

• L'importance de la réaction inflammatoire est fonction de la nature de l'infection.

• La pneumonie franche lobaire aigue s'accompagne souvent d'un épanchement pleural qui s'organise et détermine un épaississement des feuillets de la plèvre qui frottent durement ou même adhèrent l'un à l'autre, provoquant une douleur et une gène respiratoire et parfois une fièvre persistante. Une décortication chirurgicale peut être nécessaire, en plus du traitement antibiotique recommandé.

• Les pneumopathies atypiques dues à des virus, des bactéries à développement intracellulaire, à des agents fongiques s'accompagnent plus rarement d'épanchements.

• Les abcès bactériens pulmonaires ou les abcès sous-phréniques s'accompagnent parfois d'une réaction pleurale séro-fibrineuse qui va régresser avec le succès du traitement antibactérien.

• La mélioïdose, répandue dans le Sud-Est asiatique, est fréquemment pulmonaire : les pleurésies sont associées à des abcès pulmonaires.

• La coexistence d'un infiltrat labile de Löffler, d'une éosinophilie sanguine fait évoquer la phase précoce, thoracique d'une helminthose : ascaridiose, anguillulose…

• Une pleurésie séro-fibrineuse riche en éosinophiles, un infiltrat ou une pseudo-tumeur du parenchyme pulmonaire ou de la paroi doivent faire évoquer, suivant les pays d'endémie parasitaire, une onchocercose, une douve (paragonimose), une pentastomose (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

• Une pleurésie séro-fibrineuse peut aussi révéler une pathologie cancéreuse thoracique : mésothéliome, tumeur pleurale secondaire, cancer pulmonaire primitif ou secondaire, lymphome.

4. Pleurésies purulentes

4.1. Démarche diagnostique

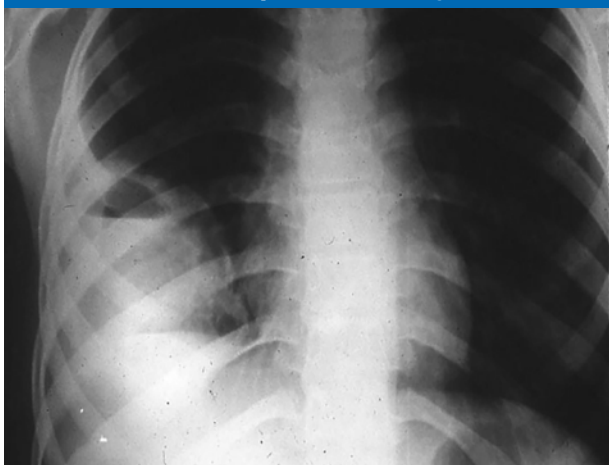
• L'aspect du liquide est souvent caractéristique : «pus franc» ; parfois il s'agit d'un liquide seulement louche où l'examen microscopique va mettre en évidence de nombreux polynucléaires altérés. L'odeur est parfois nauséabonde évoquant une infection à anaérobies. La présence de grains dans le pus évoque une infection à actinomycètes (bactéries) ou un mycétome (infection fongique liée à une inoculation transpariétale de la plèvre).

• Le bilan étiologique comporte la recherche d'abcès ou d'une lésion infectée pulmonaire, parfois d'une tumeur (photo 3). Il peut s'agir d'une pathologie de contiguïté médiastinale, cervicale ou sous-diaphragmatique.

• La survenue au décours d'une fausse route (favorisée par des troubles de la déglutition), d'une angine, d'une infection pariétale ou sous-diaphragmatique, d'une bactériémie contribue à l'orientation du diagnostic.

- La mise en évidence de l'agent bactérien ou des agents bactériens à l'examen direct et/ou par la culture contribue à l'identification de l'origine de la pleurésie (tableau 1) : les infections à germes anaérobies et les infections mixtes (associant aérobies et anaérobies) sont fréquentes. Le liquide purulent peut être stérile chez les patients ayant reçu une antibiothérapie. La recherche des germes par PCR dans le liquide pleural peut aider au diagnostic.

Photo 3. Pleurésie purulente enkystée droite



4.2. Empyème pleuro-pulmonaire

- C'est une suppuration pulmonaire étendue à la plèvre, la conséquence d'un abcès distal ou d'un infarcissement segmentaire.
- L'infection d'origine est le plus souvent bucco-pharyngée et l'invasion pulmonaire, bronchogène, la conséquence d'une fausse route. Les agents bactériens (tableau 1) sont le plus souvent des anaérobies (*Prevotella* sp., *Peptococcus* sp. et *Peptostreptococcus* sp.) et les streptocoques du complexe milleri (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*).
- Il peut s'agir aussi d'une angine à *Fusobacterium* sp à l'origine d'une thrombophlébite jugulaire susceptible de déterminer une embolie et un infarcissement pulmonaire (syndrome de Lemierre).
- Une pleuro-pneumopathie à pneumocoque, *Hæmophilus* sp, *Streptococcus* pyogenes ou *Staphylococcus aureus* peut être la complication d'une grippe ou d'une pneumopathie virale notamment chez l'enfant.
- Chez les patients souffrant d'une bronchopathie chronique les agents bactériens sont ceux des surinfections : pneumocoque, *Haemophilus* sp., *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp.
- Une pleuro-pneumopathie est une localisation possible de toute bactériémie, notamment à *Staphylococcus aureus* qui donne lieu à des abcès multiples, des pyo-pneumothorax.
- La fréquence élevée des infections à anaérobies dans cette situation doit amener à privilégier dans le traitement de première intention une antibiothérapie active sur la plupart des bactéries anaérobies : amoxicilline-acide clavulanique, association bétalactamine et nitro-imidazolés…

Tableau 1. Principales bactéries en cause dans les pleurésies

Bactéries respiratoires	Anaérobies	Agents particuliers
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus milleri*	*Peptococcus sp.* *Peptostreptococcus* sp. *Prevotella* sp. *Fusobacterium* sp. *Clostridium* sp. Actinomycètes	*Nocardia* sp. Mycobactéries *Pseudomonas aeruginosa* Enterobactéries *Burkholderia pseudomallei* *Rhodococcus equi*

4.3. Extension pleurale d'un abcès sous phrénique

- La mise en évidence à l'échographie ou au scanner d'un abcès du foie ou d'une collection inter-hépato-diaphragmatique doit faire évoquer en première intention une amœbose. Le pus prend quelquefois l'aspect « chocolat » évocateur. Le traitement recommandé doit donc comporter des nitro-imidazolés.
- Il peut s'agir aussi d'un abcès bactérien : les agents pathogènes sont majoritairement d'origine digestive (entérobactéries, *Bacteroïdes* sp., *Clostridium* sp...).

4.4. Traitement complémentaire des pleurésies purulentes

- Le drainage est indiqué lorsque la pleurésie est purulente, lorsque son volume ne régresse pas ou bien augmente sous traitement antibiotique (mauvaise diffusion dans la plèvre).
- Il permet de limiter les séquelles à type de pachypleurite, de « fibrothorax » se calcifiant (photo 4), réduisant la capacité respiratoire et pouvant nécessiter une décortication pleurale chirurgicale.
- La kinésithérapie vise aussi à limiter ces séquelles.

Photo 4. Fibrothorax calcifié (CHMP)

5. Liquides pleuraux ayant d'autres caractéristiques

5.1. Liquides hémorragiques

- Ils sont rarement en rapport avec une infection.
- Après avoir éliminé un accident de ponction, il s'agit le plus souvent d'un hémothorax d'origine traumatique.
- En l'absence de traumatisme récent, ils évoquent une pathologie néoplasique : mésothéliome, cancer primitif ou secondaire du poumon.
- Cependant, l'hypothèse d'une tuberculose doit être également évoquée et recherchée.

5.2. Liquide chyleux

Il a les caractéristiques d'un écoulement lymphatique : liquide blanc lactescent. Souvent d'origine traumatique en particulier chirurgicale, le chylothorax doit faire évoqué un lymphome, première cause d'origine non traumatique loin devant les cancers, une origine tuberculeuse ou filarienne.

Diarrhées infectieuses

1. Définition

Les diarrhées infectieuses sont des émissions des selles trop fréquentes (> 3/jour) et trop abondantes (> 300 g/jour) dues à des micro-organismes : bactéries, virus, parasites ou champignons (tableau 1).

Tableau 1. Principales causes des diarrhées infectieuses

Bactéries	Parasites	Champignons	Virus
E. coli entéropathogènes	*Entamoeba histolytica*	*Candida albicans*	Rotavirus
Salmonella sp.	*Giardia duodenalis*		Norovirus
Shigella sp.	*Cryptosporidium parvum*		Astrovirus
Yersinia	*Isospora belli*		Adénovirus
Campylobacter sp.	*Microsporidium* sp.		
Staphylococcus aureus	*Cyclospora cayetanensis*		
Clostridium perfringens	*Strongyloïdes stercoralis*		
Clostridioides difficile	*Balantidium coli*		
Bacillus cereus	*Schistosoma* sp.		
Vibrio sp.	*Trichinella spiralis*		
Aeromonas sp.			
Plesiomonas sp.			
Arcobacter sp.			

2. Épidémiologie

Il y aurait 1,7 milliards de cas de diarrhée par an dans le monde selon l'OMS, responsables de 525 000 décès par an chez les enfants de moins de 5 ans pour qui c'est la deuxième cause de mortalité (après les infections respiratoires à cet âge). La diarrhée est par ailleurs l'une des principales causes de malnutrition chez l'enfant de moins de 5 ans. La carence d'accès à l'eau potable en est la cause essentielle. Dans les pays à faible ressource, chaque enfant de moins de 3 ans fait en moyenne 3 épisodes par an.

Les virus sont la plus fréquente cause de diarrhées infectieuses chez les enfants (figure 1). Avec les infections respiratoires et le paludisme, elles sont une cause majeure de mortalité infantile dans le monde. Chez l'adulte les bactéries sont surtout responsables de diarrhées aiguës et les parasites de diarrhées chroniques (figure 2).

3. Physiopathologie

Le mécanisme de contamination le plus fréquent est l'ingestion de micro-organismes à partir de boissons ou d'aliments contaminés (voir le chapitre « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire ») ou par les mains sales (l'eau salubre manque à près de 1 milliard de personnes dans le monde et 2,5 milliards de personnes n'ont pas accès aux équipements sanitaires de base). Un faible niveau d'hygiène individuel et collectif favorise la transmission d'agents pathogènes responsables de diarrhées et d'hépatites virales A et E (voir le chapitre « Hépatites virales »).

La sélection intra-intestinale de micro-organismes saprophytes ou commensaux par des antibiotiques peut entraîner une diarrhée infectieuse à *C. difficile* (fréquence sous estimée).

Les micro-organismes sont pathogènes du fait de leur pouvoir d'adhésion, par la sécrétion d'enzymes cytotoxiques et cytolytiques et par leurs toxines.

Après un temps d'incubation variable (tableau 2), la diarrhée est la conséquence de l'invasion de la muqueuse intestinale ou de l'action de toxines.

Figure 1. Répartition des étiologies des diarrhées chez les enfants

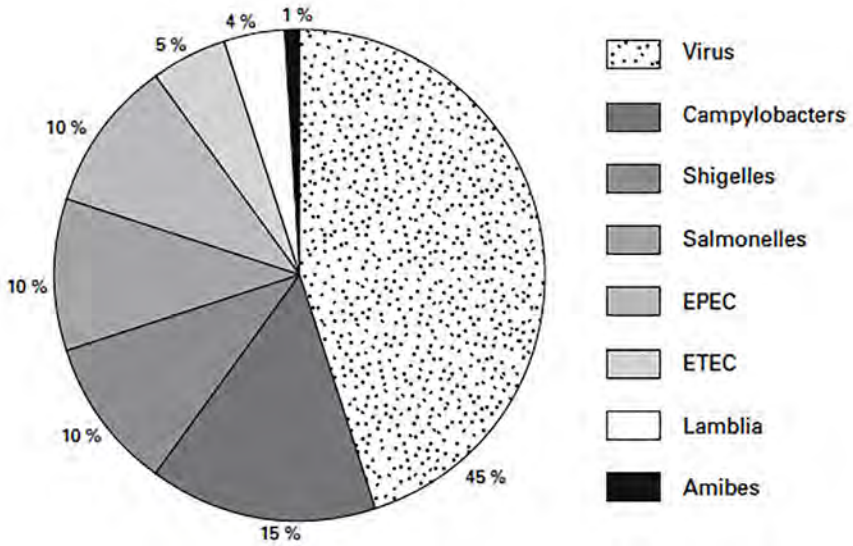


Figure 2. Répartition des étiologies des diarrhées chez les adultes

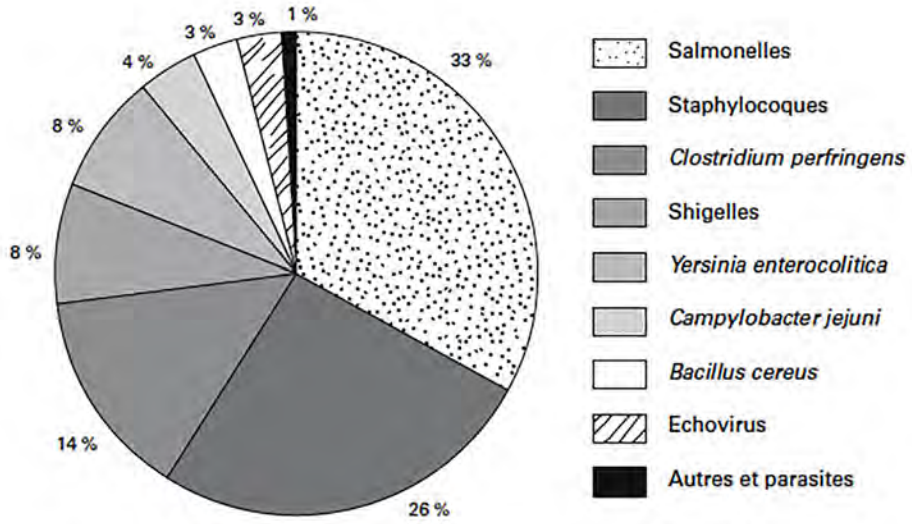


Tableau 2. Pathogénie, durée d'incubation et mode de contamination des bactéries responsables de diarrhée			
Bactérie	**Pathogénie**	**Incubation**	**Contamination**
Escherichia coli	Entéro-invasion ou toxine	3 h à 9 j	Eau, aliments
Salmonelles	Entéro-invasion	8-24 h	Eau, aliments, porteurs
Shigelles	Entéro-invasion et entérotoxine	7-120 h	Eau, aliments, porteurs
Staphylococcus aureus	Entérotoxine (souches III et IV)	2-4 h	Aliments, porteurs
Bacillus cereus	Entérotoxine	8-20 h	Aliments
Vibrio cholerae	Entérotoxine	2-3 j	Eau, aliments, porteurs
Vibrio parahaemolyticus	Entéro-invasion et entérotoxine	12-18 h	Coquillages, fruits de mer
Aeromonas hydrophila	Entérotoxine	12-18 h	Eau, aliments
Clostridium perfringens	Entérotoxine	8-12 h	Aliments
Clostridium botulinum	Toxines neurotropes	2-48 h	Aliments
Clostridioides difficile	Entérotoxine	*	Prise d'antibiotiques
Campylobacter sp.	Entéro-invasion	12-36 h	Aliments
Yersinia enterocolitica	Entéro-invasion	1 à 3 j	Eau, aliments

* La diarrhée survient 4 à 9 jours après le début de la prise des antibiotiques

4. Exploration d'une diarrhée infectieuse

- Interrogatoire précisant :
  - l'âge,
  - la zone géographique de contamination,
  - la notion d'épidémie familiale (toxi-infection alimentaire collective) ou communautaire (choléra, diarrhées infantiles),
  - la notion de prise d'antibiotiques,
  - le type d'aliments récemment ingérés et le délai entre la consommation d'aliments ou de boissons suspects et la diarrhée,
  - l'existence d'une fièvre, d'épreintes, de ténesme, de vomissements.
- Examen clinique (recherche de déshydratation (tableau 3), de signes de complication et d'accompagnement) et observation des selles (fécales, aqueuses, sanglantes ou glaireuses) avec évaluation de leur nombre.
- Examen microscopique direct des selles quand c'est possible, en pratique très rarement accessible dans les pays à faibles ressources : présence ou non de polynucléaires, de globules rouges, de micro-organismes.
- Coproculture (en pratique rarement accessible et d'un intérêt pratique limité).
- Examens parasitologiques des selles (utiles surtout dans les diarrhées chroniques).
- Des techniques biologiques récentes permettent un diagnostic étiologique rapide devant une diarrhée : PCR multiplex ou tests de diagnostic rapides (TDR/POC) par agglutination ou immunochromatographie à partir des selles. Le coût de la PCR, l'approvisionnement et la conservation des TDR font que ces outils sont encore peux utilisés en milieu tropical en dehors des TDR pour le diagnostic des infections à Rotavirus et pour celui du choléra.
- Examens biologiques mesurant le retentissement de la diarrhée (déshydratation).

Selon l'aspect macroscopique et microscopique des selles et les signes d'accompagnement, on distingue le syndrome diarrhéique, le syndrome dysentérique et le syndrome cholériforme.

5. Diarrhées infectieuses aiguës

5.1. Caractères communs

Ce sont les plus fréquentes (durée inférieure à 2 semaines).

Elles sont une des principales causes de mortalité infantile dans le monde par déshydratation aiguë (tableau 3). C'est par ailleurs une des principales causes de malnutrition, la malnutrition aggravant les conséquences de la diarrhée. Près d'un tiers des décès avant l'âge de 5 ans sont dus aux diarrhées aiguës en milieu tropical. La mortalité est de 6 à 13 % chez les moins de 5 ans. À cet âge, les principaux agents pathogènes sont les rotavirus et les norovirus, les *Escherichia coli* (entéropathogènes), plus rarement les shigelles, les salmonelles, les *Yersinia*, les *Campylobacter*, les protozoaires et les vibrions (figure 1). La transmission se fait par les mains sales, les mouches, l'eau et les aliments contaminés.

Tableau 3. Bilan d'hydratation

	Non déshydraté	Déshydratation modérée	Déshydratation sévère
État général	Normal Conscience normale	Agité, irritable	Apathique Parfois inconscient
Hydratation intracellulaire	Yeux normaux Larmes Bouche, langue humides Boit normalement	Yeux enfoncés Absence de larmes Bouche, langue sèches Assoiffé	Yeux excavés et secs Absence de larmes Bouche, langue très sèches Boit avec diffficulté
Hydratation extracellulaire	Effacement rapide du pli cutané	Effacement lent du pli cutané	Persistance prolongée du pli cutané
Vomissements	Absents	Absents ou modérés	Importants
État cardiovasculaire	Pouls et TA normaux	Pouls rapide mais prenable, TA conservée	Pouls filant, hypotension
Perte de poids	< 5 %	5-8 %	> 8 %

Facteurs favorisants :
- bas niveau socio-économique,
- inaccessibilité aux soins,
- inaccessibilité à l'eau propre,
- allaitement artificiel,
- malnutrition,
- rougeole,
- petit poids de naissance,
- pratiques traditionnelles inadaptées (restriction hydrique).

Traitement : essentiellement symptomatique, il permet de diminuer la mortalité (mais pas le nombre de cas) grâce à la réhydratation *per os* à l'aide de sels de réhydratation orale (tableau 4) dont l'utilisation fait partie des programmes recommandés par l'OMS (voir le chapitre « Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) »). La supplémentation en zinc 20 mg/jour 10 à 14 jours (10 mg/jour si < 6 mois) réduit de 25 % la durée de la diarrhée, de 30 % le volume de selles (réduction de la gravité de l'épisode) et réduit le risque de récidive dans les 3 mois qui suivent.

Prévention : mesures générales
- promotion de l'allaitement au sein (surtout jusqu'à l'âge de 4-6 mois : le lait maternel est stérile et contient des immunoglobulines),

- renutrition des enfants malnutris,
- adduction d'eau potable, forages, aménagement des puits,
- promotion de l'hygiène individuelle, familiale (lavage des mains, cuisson prolongée des aliments, suppression du réchauffage des aliments et de leur conservation à température ambiante, conservation des aliments à l'abri des mouches, réfrigération) et agro-alimentaire (hygiène des abattoirs et des commerces, contrôles bactériologiques industriels, chaine de froid),
- vaccination contre la rougeole qui favorise les diarrhées (et contre les rotavirus, si vaccin disponible),
- supplémentation des enfants en vitamine A.

Tableau 4. Composition des sels de réhydratation orale (SRO) type OMS et équivalent en fabrication familiale

Composition	g/L	mmol/L*	Équivalents
Glucose	13,5	75	6 cuillers à café de sucre
Chlorure de sodium	2,6	75	1 cuiller à café
Chlorure de potassium	1,5	20	1 cuiller à café de jus de citron ou 2 bananes
Citrate de sodium, déhydraté	2,9	10	1 cuiller à café de bicarbonate de cuisine
Eau (bouillie) : 1 litre			

* + chlorure : 65 mmol/L

5.2. Syndrome diarrhéique

Les selles sont liquides mais fécales, non sanglantes, sans glaires, accompagnées de douleurs abdominales, parfois de vomissements et d'une fièvre peu élevée.

À l'examen microscopique direct des selles, il n'y a pas de leucocytes ou de globules rouges (pas d'effraction de la muqueuse intestinale).

5.2.1. Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans

La cause la plus fréquente de diarrhées est l'infection par les **rotavirus**, le rôle des norovirus étant possiblement sous estimé. Le risque est la déshydratation aiguë.

Agent pathogène : les rotavirus sont des *Reoviridae* à ARN+, non enveloppés, cubiques, de petite taille (± 70 nm), difficilement cultivables. Il en existe de nombreux variants dont les sérotypes 1, 2, 3, 4. Après ingestion, ils se fixent sur les entérocytes, s'y répliquent, lysent leur bordure en brosse, diminuent leur activité enzymatique, entraînent une fuite hydrique dans la lumière du tube digestif et sont éliminés en grand nombre dans les selles. Les défenses immunitaires mises en jeu sont les IgA de surface du tube digestif. Le réservoir est essentiellement humain. Cosmopolites, très fréquents dans les pays en développement, ils sévissent de façon endémo-épidémique (saison des pluies).

Transmission : directe ou indirecte par les surfaces souillées contaminant les mains portées à la bouche. Le contage est fréquent dans les collectivités d'enfants : maternités, pouponnières, hôpitaux.

Symptômes : après une incubation de 15 à 48 heures, survient brutalement une diarrhée fécale ou aqueuse accompagnée de fièvre, souvent de vomissements. Le tableau peut aussi comporter des signes respiratoires. La guérison est spontanée, au bout de 4 à 7 jours, sans séquelles. Les formes mineures sont fréquentes et source de contage. Des infections chroniques sont possibles chez les nourrissons immunodéprimés.

Diagnostic : il est surtout clinique avec la notion d'épidémie de diarrhées aiguës durant moins d'une semaine chez les nourrissons.

Actuellement, la mise en évidence du virus dans les selles conservées à - 20 °C peut rapidement se faire par agglutination sur lame de particules de latex sensibilisées, par ELISA sandwich avec des anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes de groupe des rotavirus ou en cas de prise d'antibiotiques, notamment de quinolones, par PCR.

Traitement : réhydratation par les SRO et par voie parentérale en cas de vomissements trop abondants.

Pronostic : la mortalité est due à l'absence de réhydratation ou à une réhydratation insuffisante ou trop tardive. Des réinfections sont possibles par le même sérotype ou par d'autres sérotypes.

Prévention : des vaccins anti-rotavirus, administrés *per os* à l'âge de 6 semaines, sont disponibles mais coûteux.

- Les autres virus responsables de diarrhée (**norovirus surtout, astrovirus**) entraînent des diarrhées brèves chez les enfants et parfois les adultes. Le traitement repose uniquement sur la réhydratation.

5.2.2. Chez les nourrissons et les enfants

La deuxième cause de diarrhée est l'infection par ***Escherichia coli* entéropathogène** (EPEC). Le risque est la déshydratation aiguë.

Agent pathogène : les *Escherichia coli* entéropathogènes sont des bacilles à Gram négatif (tableau 5).

Transmission : à partir d'un réservoir humain, par les mains sales, l'eau et les aliments souillés. De petites épidémies dans les familles ou les collectivités d'enfants sont fréquentes.

Symptômes : après une incubation courte, survient une diarrhée banale avec parfois une fébricule et des vomissements. La guérison est spontanée en moins d'une semaine. Le risque est la déshydratation chez le nourrisson.

Tableau 5. *Escherichia coli* entéropathogènes

Variétés d'*Escherichia coli*	Mécanisme pathogène	Symptômes
Entéropathogènes (EPEC)	Modification de l'ultrastructure des entérocytes	Diarrhée aiguë banale
Entéro-adhérents (EAEC)		
Entéro-agrégatifs (EAgEC)		
Attachement effacement (AEEC)	Érosion des microvillosités	
Entéro-invasifs (EIEC)	Envahissement des cellules épithéliales du colon	Dysenterie
Entérotoxinogènes (ETEC)	Cytotoxine thermo-stable (ST) et thermo-labile (LT) : fuite hydro-électrolytique	Diarrhée cholériforme
Entérohémorragiques (EHEC)	Production de *shiga like toxin* (SLT) : destruction des cellules épithéliales du colon	Colite hémorragique, diarrhée aqueuse Syndromes urémiques et hémolytiques

Diagnostic : les *E. coli* entéropathogènes sont difficilement différenciés des *E. coli* qui font partie de la flore fécale saprophyte. La coproculture standard ne permet de les incriminer que s'ils sont retrouvés en culture pure ou nettement dominantes sur milieu non sélectif et qu'aucun autre agent pathogène n'est observé. Le sérotypage par agglutination sur lame de l'antigène O ou par immunofluorescence ne reconnaît que les EPEC dits sérotypables et ignore les autres variétés d'*E. coli* entéropathogènes.

Les EAEC peuvent être identifiés par un test d'adhérence aux cellules HEp-2 en culture.

Traitement : réhydratation des nourrissons et des jeunes enfants avec des solutions de réhydratation orale : SRO prêts à l'emploi ou préparés par la mère et le personnel soignant (tableau 4). L'antibiothérapie n'est en règle générale pas recommandée en dehors des formes sévères ou prolongées (cotrimoxazole ou céphalosporines de 3e génération). Le traitement symptomatique de la diarrhée par les ralentisseurs du péristaltisme (diphénoxylate, lopéramide) est inutile.

Pronostic : guérison sans séquelles. La mortalité chez les nourrissons est due à la déshydratation.

5.2.3. Chez l'adulte

Les mêmes symptômes dus à des ETEC ou des EPEC se voient surtout au cours de la diarrhée des voyageurs (turista). Fréquente chez les Occidentaux voyageant dans les pays tropicaux, elle se voit aussi au cours de voyages d'un pays tropical à un autre. Elle survient le plus souvent vers le troisième ou le dixième jour après l'arrivée. La diarrhée peut survenir dans les 8 jours après le retour et a la même signification. Des bactéries sont en cause dans 50 à 80 % des cas : en dehors des ETEC et EPEC, il s'agit de **salmonelles**, de **shigelles**, de ***vibrionaceae***, de ***Campylobacter*** ou de ***Yersinia***. Les virus sont incriminés dans 10 % des cas (**norovirus**) et les parasites dans 10 % des cas (**Giardia, amibes, anguillules, cryptosporidies**). La diarrhée est habituellement bénigne et la guérison est spontanée en 3 à 4 jours, le traitement étant limité à la réhydratation. L'antibiothérapie n'est indiquée que dans les formes sévères, en cas de fièvre, chez les malades fragiles ou en cas de syndrome dysentérique : azithromycine en première ligne du fait des nombreuses résistances bactériennes désormais mise en évidence parmi les germes isolés dans ce contexte. Le risque de revenir colonisé par des entérobactéries multirésistantes est très élevé dans cette situation (jusqu'à 80 % pour un séjour en Asie).

La prévention repose sur l'hygiène individuelle. La chimioprophylaxie est déconseillée ; elle prédispose à une infection par des bactéries résistantes et à l'extension de résistances déjà importantes des *E. coli* et des salmonelles, à la colite pseudo-membraneuse, aux candidoses vaginales, aux accidents de photosensibilisation dont le grave syndrome de Stevens-Johnson.

5.2.4. À tout âge

Quelque soit l'âge, les mêmes étiologies, bactériennes, virales, parasitaires, des diarrhées existent mais avec plus ou moins grande fréquence. Ainsi, des intoxications d'origine alimentaire (voir le chapitre « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire ») peuvent survenir, de même que des diarrhées après prise d'antibiotiques.

- Intoxination par l'**entérotoxine staphylococcique :** la contamination est alimentaire. Les staphylocoques dorés se multiplient dans les aliments mal conservés et sécrètent une entérotoxine thermostable ingérée avec les aliments. La diarrhée et les vomissement régressent spontanément en quelques heures. Le diagnostic repose sur la culture des aliments suspects et la recherche des contaminateurs.
- ***Clostridium perfringens*** est responsable d'infections par des aliments mal cuits. Le sol héberge des spores de ce bacille à Gram positif, anaérobie, sporulé, qui contamine les aliments. La diarrhée est due à une entérotoxine libérée au cours de la lyse des bactéries dans l'intestin. La malnutrition et les inhibiteurs de la trypsine comme les patates douces inhiberaient la dégradation intestinale de l'entérotoxine. La dose infectante est importante : 10^8 à 10^9 germes. Seul le sous-type toxinique A est pathogène. Du fait de sa présence fréquente dans l'intestin de porteurs sains, il est nécessaire, lors de la coproculure, de faire un dénombrement des bactéries par dilutions des selles. *C. perfringens* est incriminé lorsqu'il y a au moins 10^6 germes/g de selles. La recherche de *C. perfringens* dans les aliments et de l'entérotoxine dans les selles et les aliments est possible en laboratoire spécialisé.

La guérison est spontanée en 24 heures. La réhydratation est le seul traitement.

- ***Bacillus cereus*** est responsable d'intoxications dont le mécanisme, les symptômes, le diagnostic et le pronostic sont identiques à ceux de *C. perfringens*.
- Le **botulisme** entraîne surtout des troubles neurologiques ; la diarrhée n'est pas fréquente. La contamination se fait par voie alimentaire, plus rarement par une plaie ou par développement de *Clostridium botulinum* dans l'intestin (contamination de nourrissons par le miel). *C. botulinum* est un bacille à Gram positif, sporulé, anaérobie, tellurique. Chaque souche produit habituellement un seul type de neurotoxine. Parmi les sept types de neurotoxines élaborées, les plus fréquemment retrouvées au cours de l'infection humaine sont les toxines A, B, E et F, permettant un typage toxinique des souches. Des doses de 500 ng à 1 µg de toxine sont létales. La toxine se fixe sur les récepteurs des terminaisons des plaques motrices et inhibe la libération d'acétylcholine. Elle est thermolabile et détruite par le chauffage des aliments.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, la notion d'intoxication familiale ou collective, la recherche de la toxine dans le sérum, les selles et surtout les aliments par le test de létalité chez la souris ou par ELISA. La recherche de *C. botulinum* par culture en anaérobiose des aliments est aléatoire.

- Au cours de la **prise d'antibiotiques** à large spectre chez l'adulte et l'enfant, un syndrome diarrhéique banal peut survenir. Il disparaît sans traitement à l'arrêt des antibiotiques.

Une diarrhée avec altération de l'état général, sous ou après une prise d'antibiotiques, évoque une **colite pseudo-membraneuse** à ***Clostridioides difficile***.

Agent pathogène : *C. difficile* est un bacille à Gram positif, anaérobie, sporulé, normalement présent dans l'intestin. Favorisé par un déséquilibre de la flore dû aux antibiotiques, il se multiplie et produit une entérotoxine A et une cytotoxine B lésant le colon. La maladie est rare chez l'enfant. Elle est favorisée par le déficit immunitaire et notamment l'infection par le VIH, ce qui en fait une cause sous estimée.

Symptômes : diarrhée hydrique, rarement sanglante, fièvre, douleurs abdominales ou colite pseudo-membraneuse avec présence d'enduits membraneux à la coloscopie. Les symptômes surviennent de 4 à 9 jours après le début de la prise des antibiotiques, parfois après leur arrêt.

Diagnostic : en rectoscopie, la muqueuse rectale est congestive et recouverte de fausses membranes jaunâtres. L'anatomopathologie montre un oedème ou une nécrose de la muqueuse colique surmontés de fibrine et de leucocytes. L'identification de *C. difficile* à la coproculture n'a de valeur que si elle est associée à la présence des toxines A et B (tests immuno-enzymatiques).

Traitement : arrêt des antibiotiques en cours. Traitement par le métronidazole *per os* (2 g/jour durant 10 jours) dans les formes modérées, la vancomycine *per os* (2 g/jour durant 10 jours) dans les formes sévères ou la fidaxomicine qui réduit le risque de rechute. La place respective de ces antibiotiques est encore discutée ; la question étant souvent réglée dans les pays à faible ressources par leur disponibilité, en dehors du métronidazole.

Pronostic : la colectasie et la perforation colique sont favorisées par les ralentisseurs du péristaltisme.

Les rechutes après arrêt du traitement se voient dans 20 % des cas et nécessitent un deuxième traitement.

Prévention : limiter l'usage des antibiotiques à large spectre.

- Les ***E. coli* entéro-invasifs**, les **shigelles**, les **salmonelles**, les ***Campylobacter***, les ***Yersinia*** et vibrions peuvent être responsables de syndromes diarrhéiques d'allure banale.
- Les protozoaires comme ***Cryptosporidium parvum*** sont de plus en plus souvent isolés au cours des diarrhées infantiles et chez les voyageurs en dehors de tout syndrome d'immunodépression. ***Isospora belli*** et les **microsporidies** sont surtout isolés au cours des diarrhées chroniques chez les immunodéprimés (voir le paragraphe « Diarrhées infectieuses chroniques » et le chapitre « Infection par le VIH et SIDA ») mais ils sont aussi responsables d'un faible pourcentage de gastroentérites infantiles. La guérison est spontanée chez les immunocompétents. *I. belli* est cependant sensible au cotrimoxazole.
- Les nématodes intestinaux et **Giardia** sont plus souvent responsables de diarrhées chroniques que de diarrhées aiguës (voir le paragraphe « Diarrhées infectieuses chroniques »).

5.3. Syndrome dysentérique

Les selles sont glairo-sanglantes ou réduites à des glaires sanguinolentes (« crachat rectal ») émises fréquemment, accompagnées de ténesme, d'épreintes, de vomissements et parfois de fièvre. La présence de polynucléaires et de globules rouges à l'examen microscopique des selles témoigne d'une effraction de la muqueuse intestinale par des micro-organismes entéro-invasifs.

Les risques sont la dissémination hématogène, les hémorragies digestives et les perforations intestinales.

- **L'amœbose intestinale** entraîne une dysenterie sans fièvre. En rectoscopie, des ulcérations muqueuses en coup d'ongle recouvertes de pus sont évocatrices. Le diagnostic repose sur l'examen microscopique immédiat des selles ou des glaires objectivant des formes hématophages d'*Entamœba histolytica* (la présence de kyste d'*E. histolytica* traduit l'existence d'une amoebose intestinale mais ne permet pas de la mettre en cause dans la survenue de la dysenterie). Le traitement repose sur le métronidazole (2 g/jour en 2 prises/jour chez l'adulte, 50 mg/kg en 4 prises/jour chez l'enfant durant 7 jours) ou le tinidazole (2 g/jour en prise unique chez l'adulte, 50 mg/kg/jour en prise unique chez l'enfant durant 3 jours).
- Les **shigelles** sont les principales bactéries responsables de dysenteries fébriles. Les *Escherichia coli* entéro-invasifs (EIEC) peuvent entraîner une dysenterie identique à celle provoquée par les shigelles. Ces bacilles à Gram négatif ont la propriété, chez l'homme, d'envahir les cellules épithéliales du colon (tableau 5). Les ulcérations muqueuses peuvent être nombreuses et profondes.

  Traitement : fluoroquinolones ou céphalosporines de 3e génération.
- Les ***Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC)** doivent être suspectés en cas de rectorragies importantes.

  Agents pathogènes : ces souches d'*E. coli* entéropathogènes possèdent des toxines SLT I et II (*Shiga like toxin*) proches de la toxine des shigelles, détruisant les cellules coliques infectées. Elles sont toxiques pour les cel-

lules de culture Vero (verotoxines). Des lésions de l'endothélium capillaire par la toxine seraient responsables de microthromboses rénales, d'une thrombopénie et d'une hémolyse (syndrome urémique et hémolytique). Les gènes codant pour les SLT sont portés par un plasmide. Le sérotype 0157 : H7 est le plus souvent en cause mais n'est pas le seul à produire les SLT. Le réservoir serait surtout le bétail, en particulier les bovins. Les nourrissons et les jeunes enfants sont exposés à des épidémies dans les collectivités.

Transmission : l'ingestion de produits animaux contaminés semble plus importante que la contamination interhumaine.

Symptômes : après une incubation moyenne de 3 à 8 jours survient une diarrhée aqueuse accompagnée de douleurs abdominales mais sans fièvre, suivie d'hémorragies digestives basses (colite hémorragique). L'hémorragie régresse spontanément en quelques jours. Un syndrome urémique et hémolytique avec thrombopénie est possible.

Diagnostic : dépistage présomptif des sérotypes 0157 : H7 en coproculture sur leur propriété de ne pas fermenter le sorbitol en 24 heures, agglutination avec des sérums anti 0157, mise en évidence d'un effet cytopathogène sur les cellules Vero.

Traitement : il se limite au traitement symptomatique de l'insuffisance rénale, de l'anémie et des perturbations électrolytiques. L'utilisation des antibiotiques (fluoroquinolones, cotrimoxazole) est contre-indiquée car elle semble favoriser les complications. L'azitromycine peut éventuellement être utilisée.

Pronostic : la colite guérit spontanément. Des séquelles rénales sont possibles.

- Les salmonelloses non typhoïdiques sont une cause fréquente de toxi-infection alimentaire (voir les chapitres « Salmonelloses non typhiques » et « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire »).
- Les **campylobacters** sont une cause fréquente de diarrhée surtout chez les enfants de moins de 5 ans.

Agents pathogènes : *Campylobacter jejuni* est un petit bacille à Gram négatif incurvé et mobile, monotriche polaire, cosmopolite, commensal de l'intestin des oiseaux.

La dose infectante est de 10^3 à 10^9 germes. Les *Campylobacter* sp. sont entéro-invasifs et certaines souches sont entérotoxinogènes. Le jeune enfant est surtout atteint lors de petites épidémies familiales ou de façon sporadique.

Transmission : elle se fait *per os* au cours de contacts avec les animaux domestiques ou de bassecour ou par l'ingestion de viande crue, de lait, d'oeufs ou de boisson contaminés. La transmission interhumaine est possible. Après des infections successives chez l'enfant, une immunité apparaît, rendant les infections ultérieures asymptomatiques.

Symptômes : syndrome dysentérique avec douleurs abdominales et fièvre. Des stries de sang sur des selles moulées sont évocatrices. Des bactériémies sont possibles.

Diagnostic : identification du caractère dysentérique des selles. Les selles doivent être examinées moins de 2 heures après l'émission. Au microscope à fond noir ou en contraste de phase, on reconnaît les bacilles en virgule, mobiles, en « vol de mouettes » à l'état frais. Les cultures poussent en atmosphère micro-aérophile en 2 à 4 jours.

Traitement : macrolides ou fluoroquinolones chez l'adulte. Les ß-lactamines sont inefficaces.

Pronostic : bon s'il n'y a pas de septicémie. Le syndrome de Guillain et Barré est associé dans environ 30 % des cas à une infection récente (1 à 3 semaines) à *C. jejuni*.

- ***Yersinia enterocolitica*** est plus rarement responsable de dysenterie en milieu tropical qu'en milieu tempéré.

Agent pathogène : *Yersinia enterocolitica* est un bacille à Gram négatif (entérobactérie) envahissant la muqueuse de l'iléon terminal et les ganglions mésentériques. Certaines souches sont aussi entérotoxinogènes.

Le réservoir est humain. Des *Yersinia* sp. de l'environnement sont parfois observées dans les selles de sujets sains mais seules certaines, identifiées par biotypie, sérotypie et lysotypie, sont pathogènes. Les enfants surtout sont atteints.

Transmission : interhumaine par voie orale.

Symptômes : dysenterie fébrile accompagnée de vomissements. Des douleurs abdominales violentes peuvent simuler une appendicite aiguë (adénites mésentériques).

Diagnostic :

- en coproculture, les souches poussent en 48 heures. Elles sont cryophiles (pousse entre + 4 °C et + 10 °C),

- cinq biotypes sont identifiables. La sérotypie et la lysoypie dans les laboratoires spécialisés ont un intérêt épidémiologique. La souche pathogène 4/3/IXa est observée en Afrique du Sud,

Traitement : chez l'adulte, fluoroquinolones et chez l'enfant C3G.

Pronostic : la dysenterie peut être suivie de polyarthrite, d'érythème noueux ou de syndrome de Reiter.

- ***Bacillus anthracis*** peut être responsable du charbon gastro-intestinal (voir le chapitre « Charbon »).

5.4. Syndrome cholériforme

- Les selles sont afécales, hydriques et très fréquentes. Elles ne contiennent ni pus ni sang car il n'y a pas d'effraction de la muqueuse mais une sécrétion hydro-électrolytique par la muqueuse sous l'action de toxines. Microscopiquement, on n'observe pas de polynucléaires, ni de globules rouges.
- Le risque est la déshydratation aiguë.
- Les diarrhées hydriques sont surtout dues aux ***Escherichia coli* entérotoxinogènes** (ETEC).

Agent pathogène : bacilles à Gram négatif (entérobactéries) capables d'adhérer par leurs adhésines (contrôlées par un plasmide) à la paroi intestinale contrairement aux *E. coli* saprophytes (tableau 5). Ils sécrètent des cytotoxines : toxines thermolabiles (LTI et LTII) et thermostables (STI et STII) constituées d'une sous-unité A et de cinq sous-unités B permettant leur fixation aux récepteurs GM1 des entérocytes. Les cytotoxines activent l'adényl cyclase et entraînent une fuite d'eau et d'électrolytes dans la lumière de l'intestin sans léser les entérocytes. Le réservoir est humain et animal. Chez les nourrissons, l'épidémiologie est voisine de celle de *E. coli* entéropathogène (EPEC) et des rotavirus. Les cas sporadiques sont fréquents chez les voyageurs.

Transmission : féco-orale (mains sales par l'eau et les aliments souillés par la flore fécale).

Symptômes : après une incubation de quelques heures, survient brutalement une diarrhée hydrique, sans fièvre, parfois accompagnée de vomissements. Les signes disparaissent en 2 à 3 jours. Le risque est la déshydratation aiguë chez les nourrissons. Ces symptômes sont ceux de la «diarrhée des voyageurs» (*turista*).

Diagnostic : les *E. coli* entéropathogènes sont difficilement identifiables de ceux qui font partie de la flore fécale saprophyte. La coproculture standard ne permet pas de les incriminer ; des techniques de PCR multiplex permettent d'identifier ETEC et autres pathotypes d'*E. coli*.

Traitement : réhydratation. Les antibiotiques ne sont utiles que chez les sujets fragilisés ou les formes graves (C3G, fluoroquinolones ou azithromycine chez l'adulte).

Pronostic : bon si l'on évite la déshydratation du nourrisson.

- Une diarrhée hydrique incoercible avec déshydratation précoce entraînant parfois la mort évoque le choléra.
- Des **Vibrionaceae** peuvent entraîner des diarrhées cholériformes bénignes. Ces bacilles à Gram négatif plus ou moins mobiles grâce à leurs cils polaires vivent dans l'eau de mer (halophiles).

Vibrio parahaemolyticus, Plesiomonas shigelloïdes et plusieurs espèces d'*Aeromonas* dont *A. hydrophilia* peuvent être pathogènes pour l'homme. Celui-ci se contamine par les fruits de mer ou les aliments souillés par l'eau sale (tableau 6).

La diarrhée aqueuse n'a pas la gravité du choléra. L'isolement se fait à partir des selles, de l'eau ou des aliments contaminés sur des milieux pour l'isolement des entérobactéries (*Aeromonas, Plesiomonas*) ou de *V. cholerae* (*V. parahaemolyticus*). La plupart des souches pathogènes de *V. parahaemolyticus* sont hémolytiques. Plusieurs espèces de vibrionaceae non pathogènes peuvent être isolées dans les selles.

Tableau 6. Principaux vibrionaceae responsables de diarrhée		
Vibrionaceae	**Réservoir**	**Contage**
Aeromonas Plesiomonas	Eau douce et de mer Égouts Poissons d'eau douce Crustacés Porteurs sains (hommes, animaux) Sol	Hydrique Aliments souillés
V. parahaemolyticus *V. vulnificus*	Eau de mer Fruits de mer	Ingestion de fruits de mer

6. Diarrhées infectieuses chroniques

Leur durée est supérieure à 15 jours. Elles sont une cause fréquente d'amaigrissement et de carence nutritionnelle.

Elles sont dues à une malabsorption consécutive à l'infestation prolongée du tube digestif par des bactéries (tuberculose, pullulation bactérienne), des parasites (giardia, anguillule) ou des champignons (histoplasme).

Les selles sont pâteuses, claires et graisseuses. Elles ne contiennent pas de sang. L'amaigrissement et les signes de carence nutritionnelle sont proportionnels à la durée de l'infection (tableau 7).

Tableau 7. Principaux signes cliniques et biologiques de malabsorption	
Signes cliniques	**Signes biologiques**
Amaigrissement	Stéatorrhée, créatorrhée
Anémie	Anémie macrocytaire
Perlèche	Hyposidérémie
Glossite	Carence en folates
Neuropathie périphérique	Carence en vitamine B12
Tétanie, crampes	Hypocalcémie
Hyperkératose	Carence en vitamine A
Faiblesse musculaire	Hypoprotidémie, hypomagnésémie
Arythmie	Hypokaliémie
Tendance hémorragique	Carence en vitamine C

- La **tuberculose iléo-cæcale** est une cause de diarrhée chronique tropicale , en particulier chez l'immunodéprimé (voir le chapitre « Tuberculose »).
- La **giardiose** entraîne une diarrhée chronique par malabsorption. Le diagnostic repose sur l'identification de Giardia à l'examen parasitologique des selles (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).
- Les **trichocéphales**, les **ascaris**, les **anguillules** et les **ankylostomes** sont plus souvent dépistés par l'examen parasitologique des selles au cours d'une diarrhée d'autre origine que responsables isolément de diarrhées fécales (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).
- L'infection par ***Schistosoma mansoni*** ou ***S. intercalatum*** peut entraîner une diarrhée fécale ou glairo-sanglante. Le diagnostic repose l'examen parasitologique des selles (technique de Kato-Katz) et si accessible sur l'endoscopie rectale ou colique avec biopsies. Traitement : praziquantel (40 mg/kg en 1 prise) (voir le chapitre « Bilharzioses »).

- Les **douves intestinales**, sont responsables de diarrhées chroniques avec amaigrissement et anémie. Les oeufs sont retrouvés par l'examen coprologique (voir le chapitre « Distomatoses »).
- L'association d'une diarrhée chronique, d'une anémie macrocytaire et de signes cutanéo-muqueux évoque une **sprue tropicale** (devenue très rare).

Agents pathogènes : la sprue a été attribuée à de nombreux micro-organismes mais les coliformes sont les plus régulièrement incriminés. Adhérents à la muqueuse et sécrétant des entérotoxines (LT, ST), ils sont responsables d'une atrophie villositaire et d'une malabsorption chronique. Leur persistance durant des mois ou même des années dans l'intestin grêle des malades est mal expliquée.

La carence en folates par malabsorption et la dénutrition aggravent l'atrophie mais n'en sont pas l'unique cause. L'anémie macrocytaire est due à la malabsorption des folates, accessoirement à celle de la vitamine B12. Les adultes sont plus souvent atteints que les enfants. La sprue touche les voyageurs et les autochtones dans la ceinture tropicale.

Transmission : une contamination oro-fécale par l'eau et les aliments souillés rend compte du caractère endémo-épidémique de la maladie. Des épidémies familiales sont possibles.

Symptômes : l'incubation moyenne, calculée chez les malades ayant développé une sprue après le retour d'un voyage en milieu tropical, est de 2 à 9 mois. La diarrhée chronique graisseuse s'installe, soit insidieusement, soit au décours d'une diarrhée aiguë hydrique, puis apparaissent une altération de l'état général et les signes cliniques et biologiques de malabsorption (tableau 8).

Tableau 8. Signes cliniques et biologiques de la sprue tropicale par ordre de fréquence

Signes cliniques	Signes biologiques
Diarrhée chronique	Atrophie villositaire
Amaigrissement	Malabsorption du xylose
Asthénie	Stéatorrhée
Anorexie	Malabsorption des folates
Anémie	Anémie macrocytaire
Aphtes	Malabsorption de la vitamine B12
Glossite	Hypoprotidémie
Hyperpigmentation cutanée	Malabsorption des vitamines A, D, K
Œdèmes	Achlorhydrie
Douleurs osseuses	Hyposidérémie
Faiblesse et atrophie musculaire	
Neuropathie périphérique	
Sclérose combinée de la moelle	

Traitement (mal codifié) : classiquement tétracyclines (en pratique il serait plus logique d'utiliser des quinolones ou des C3G), acide folique (20 mg/jour) et vitamine B12 (1 000 µg/jour) jusqu'à normalisation du volume globulaire.

- L'**histoplasmose** à *Histoplasma duboisii* ou à *H. capsulatum* peut, dans ses formes disséminées, entraîner une diarrhée chronique par atteinte intestinale (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).
- Au cours des **immunodépressions**, les diarrhées aiguës ou surtout chroniques peuvent être dues à un grand nombre de micro-organismes (tableau 9). La diarrhée chronique est un des signes cliniques les plus fréquents au cours du SIDA qu'elle classe au stade 3 OMS. La sérologie VIH est donc systématique au cours des diarrhées chroniques (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »). La diarrhée est un des facteurs principaux de l'amaigrissement des patients (*wasting syndrome* ou *slim disease*).

Bien que le VIH lui-même puisse entraîner un entéropathie, des micro-organismes opportunistes sont principalement responsables de la diarrhée chronique :

- *Cryptosporidium* sp. et I*sospora belli* : les oocystes de ces protozoaires sont recherchés dans les selles par la coloration spéciale de Ziehl-Neelsen modifiée par Henriksen-Pohlenz ou dans les biopsies de muqueuse intestinale. Plusieurs examens de selles sont nécessaires du fait de l'excrétion irrégulière des oocystes. En laboratoire spécialisé, l'identification par PCR est possible. Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) existent pour le diagnostic des cryptosporidioses. Aucun traitement n'est efficace contre les cryptosporidies, en dehors du nitazoxanide (et uniquement si le déficit immunitaire n'est pas trop profond). Le cotrimoxazole *per os* (triméthoprime : 10 mg/kg/jour) permet de diminuer la charge parasitaire au cours des isosporoses et parfois d'éradiquer l'infection. Les récidives sont fréquentes et justifient un traitement d'entretien à 1/2 dose en attendant la remontée immunitaire sous antirétroviraux ;
- les microsporidies sont identifiées dans les selles par fluorescence (méthode de Van Gool à l'Uvitex 2B) ou par coloration au trichrome de Weber. *Enterocytozoon bieneusi* relève d'un traitement par fumagiline (modérément efficace) ; *Encephalitozoon intestinalis* est sensible à l'albendazole ;
- le cytomégalovirus et les mycobactéries atypiques sont rarement incriminés en milieu tropical probablement car d'autres infections opportunistes tuent les patients avant que leur taux de CD4 soit suffisamment bas pour favoriser la survenue d'infection à CMV ou à *Mycobacterium avium*. Le CMV est responsable de colites ulcéreuses avec inclusions nucléaires et cytoplasmiques des cellules muqueuses dont le traitement par foscarnet ou ganciclovir est rarement disponible en milieu tropical ;
- les parasitoses intestinales habituelles en milieu tropical : *Entamoeba histolytica*, *Giardia*, *Strongyloides stercoralis* sont volontiers tenaces au cours du SIDA et nécessitent des traitements prolongés ou répétés.

Tableau 9. Principaux micro-organismes responsables de diarrhées au cours des immunodépressions

Bactéries	Parasites	Virus	Champignons
Salmonelles non typhiques *Mycobacterium avium*	*Cryptosporidium parvum* *Isospora belli* *Microsporidium* sp. Anguillules Amibes Giardia	Cytomégalovirus Herpes simplex Entérovirus, adénovirus…	*Histoplasma* sp.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.emro.who.int/fr/health-topics/diarrhoea/

http://medecinetropicale.free.fr/cours/diarrhees_infectieuses.pdf

https://www.who.int/fr/news/item/03-12-2015-who-s-first-ever-global-estimates-of-foodborne-diseases-find-children-under-5-account-for-almost-one-third-of-deaths

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/e-coli

Infections et toxi-infections d'origine alimentaire

1. Généralités

Les maladies transmises à l'homme par les aliments sont un problème de santé internationale, dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement.

Plus de 250 morbidités entrent dans ce cadre. La plupart sont des infections, que leur origine soit bactérienne, virale ou parasitaire (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »). D'autres résultent de la contamination par des toxines ou des substances chimiques présentes sur un support inanimé comme la nourriture ou l'eau (tableau 1).

Les flambées dévastatrices de salmonelloses, de choléra, d'infections à *Escherichia coli* entérohémorragiques sont observables tant dans les pays industrialisés que dans les pays à faibles ressources.

Nombre des agents pathogènes émergents ou ré-émergents peuvent se transmettre par les aliments ou l'eau de boisson (tableau 2).

Tableau 1. Maladies transmissibles par voie alimentaire

Aliment	Maladie (exemples)
Poissons, crustacés	Ciguatera, anisakidose, gnathostomose Paragonimose (distomatose pulmonaire) Angiostrongyloïdose
Coquillages	Intoxication par des saxitoxines, colites à *Vibrio parahaemolyticus* Cryptosporidiose
Lait et produits laitiers	Brucellose, listériose, tuberculose
Produits carnés	Taeniasis, cysticercose, toxoplasmose, trichinellose, salmonelloses
Végétaux	Fasciolose, amoebose, giardiose Echinococcose alvéolaire

Tableau 2. Exemples d'organismes pathogènes transmissibles par les aliments et l'eau, identifiés depuis 1973

Année	Maladie	Microbe
1973	Rotavirus	Cause majeure de diarrhée infantile dans le monde
1976	*Cryptosporidium parvum*	Diarrhée aiguë et chronique
1977	*Campylobacter jejuni*	Pathologies entériques ubiquitaires/syndrome de Guillain-Barré
1982	*Escherichia coli* 0157 : H7	Colite hémorragique ; syndrome hémolytique et urémique
1983	*Helicobacter pylori*	Ulcère gastro-duodénal
1988	Hépatite E	Hépatite transmise par voie entérale
1992	*Vibrio cholerae* 0139	Nouvelle souche associée à un choléra épidémique

2. Déterminants

Un aliment peut être contaminé à la source ou lors de sa conservation ou de manipulations, par contact d'autres aliments ou par l'environnement.

Les actuelles endémies et épidémies d'origine alimentaire sont souvent en rapport avec l'évolution de l'industrie alimentaire (tableau 3) et l'ampleur des réseaux de distribution souvent internationaux. Leur identification, leur contrôle et leur prévention sont difficiles. Le repérage dans le temps et l'espace de l'aliment responsable devient tributaire du poids de l'internationalisation des transports des denrées comme des voyages des individus concernés. Elles peuvent entrer dans un scénario de malveillance.

Dans les pays à faibles ressources, la dégradation des systèmes d'assainissement et de l'environnement humain en représente un facteur notable : accès aux ressources en eau douce, migration massive des zones rurales, urbanisation non planifiée.

Tableau 3. Facteurs favorisant l'émergence de maladies infectieuses transmissibles par les aliments et l'eau

Facteurs	Exemples de facteurs spécifiques	Exemples de maladies
Écologiques	Famine, modifications climatiques : phénomène océanique « El Niño » Destructions environnementales	Choléra, dysenterie bacillaire, , intoxication par des saxitoxines et des ciguatoxines
Démographiques Comportementaux	Croissance et migrations de populations	Maladies du péril fécal
Voyages	Déplacements intercontinentaux (avion) Augmentation du commerce international des aliments	Introduction de la souche du vibrion cholérique 01 en Amérique du Sud
Technologie et industrie	Modification des procédés de fabrication et conditionnement des aliments Distribution massive des denrées alimentaires	Syndrome hémolytique et urémique, colite hémorragique à *E. coli* Listériose
Modifications en adaptations microbiennes	Évolution de l'écologie microbienne, réponse à la sélection de l'environnement Utilisation large des antibiotiques Acquisition des gènes	Infections à salmonelles résistantes
Relâchement des mesures de santé publique	Réduction des programmes de prévention et d'alerte Défaillance de l'hygiène alimentaire et des systèmes de distribution en eau potable	Choléra dans les camps de réfugiés en Afrique

3. Présentation

La présentation épidémiologique des infections et toxi-infections d'origine alimentaire est très variable et pose le défi de la salubrité des aliments, du principe de précaution et plus généralement de la sécurité alimentaire, déterminée par la fiabilité des modèles de production agricole et d'accès aux biens alimentaires. Elles s'expriment par plusieurs présentations classiquement illustrables par le repérage des cas en fonction du temps (courbe épidémique) : cas sporadiques, cas groupés de toxi-infections collectives (au moins deux cas d'une même morbidité chez des sujets ayant partagé un même plat) ou d'épidémies pouvant atteindre plusieurs centaines, voire milliers d'individus, selon l'importance de la distribution de l'aliment.

4. Manifestations cliniques

Infections et toxi-infections alimentaires s'expriment par des présentations cliniques différentes (tableau 4). Néanmoins, dans la mesure où le micro-organisme ou la toxine contaminent l'organisme humain par une porte d'entrée gastro-intestinale, une symptomatologie d'expression digestive à type de nausées, vomissements, crampes abdominales, troubles du transit ou diarrhée est le plus souvent rapportée. Elles sont d'expression à prédominance digestive (tableau 5) ou extra-digestive (tableau 6). Elles peuvent être associées à des pathologies réactionnelles (*E. coli* entérohémorragiques et syndrome hémolytique et urémique, *Campylobacter* et syndrome de Guillain-Barré). Le délai entre le repas suspect et le début des symptômes (incubation) est déterminant pour identifier l'agent étiologique.

Tableau 4. Principales formes cliniques de toxi-infections alimentaires

Symptômes	Durée de l'incubation	Agent possible
Nausées, vomissements	6 heures	Toxines thermostables diffusées dans l'alimentation par *S. aureus*, *Bacillus cereus*, métaux lourds
Diarrhée liquide cholériforme	6-72 heures	*C. perfringens A*, *Bacillus cereus*, *E. coli* entéro-toxinogènes, *V. cholerae*
Entérocolite inflammatoire	10-72 heures	*Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, V. parahaemolyticus, Aeromonas, E. coli* entéroinvasifs, *Yersinia*,
Troubles neurologiques de la sensibilité ou motricité sans troubles digestifs suggérant botulisme, intoxication par coquillages ou poissons crus, produits chimiques	–	Scombrotoxine histamine-like : neurotoxines des dinoflagellés ; glutamate Na (syndrome du restaurant chinois), solanine, champignons vénéneux, pesticides

Tableau 5. Principales causes de toxi-infections alimentaires d'expression digestive

Germe responsable	Durée de l'incubation	Signes cliniques	Facteurs de la contamination
Salmonella sp.	12-24 heures	Diarrhée aiguë fébrile (39-40 °C)	Aliments peu ou pas cuits : viande, volailles, oeufs, fruits de mer Restauration familiale ou commerciale
Staphylococcus aureus	2-4 heures	Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée sans fièvre	Laits et dérivés Plats cuisinés la veille du repas Réfrigération insuffisante Porteurs sains ou staphylococcie cutanée
Clostridium perfringens	8-24 heures	Diarrhée isolée sans fièvre	Plats cuisinés la veille du repas Réfrigération insuffisante Restauration collective
Shigella sp.	48-72 heures	Diarrhée aiguë fébrile	Aliments peu ou pas cuits

Tableau 6. Principales causes de toxi-infections alimentaires d'expression neurologique ou vasomotrice

Germe responsable	Durée de l'incubation	Signes cliniques	Facteurs de la contamination
Clostridium botulinum (surtout toxine de type B)	6-72 heures	Début : troubles digestifs banals, sans fièvre État : - troubles oculaires : diplopie, mydriase, trouble de l'accommodation - troubles de la déglutition, voix nasonnée : paralysie vélopalatine - sécheresse des muqueuses, constipation - paralysie respiratoire et des membres	Conserves de porc et de phacochère mal cuite (préparation artisanale) Conserves familiales mal stérilisées
Intoxication histaminique	10 minutes-1 heure	Troubles vaso-moteurs : érythème de la face et du cou, céphalées, bouffées de chaleur, urticaire	Poissons mal conservés (surtout thon)

En cas de symptomatologie à prédominance digestive, deux mécanismes principaux sont responsables de l'activité pathogène des agents responsables :

- un mécanisme « invasif » est suspecté devant un tableau dysentérique, associant une diarrhée glaireuse ou purulente ou sanglante, accompagnée de douleurs abdominales à type d'épreintes (contractions douloureuses du côlon terminal), de ténesme (contractions douloureuses du sphincter anal), de faux besoins et de fièvre. La cause est souvent bactérienne (shigelles, salmonelles non typhiques, *Campylobacter* sp., *E. coli* entéro-hémorragiques, *E. coli* entérotoxinogènes), parfois parasitaire ;
- un mécanisme « toxinique » est suspecté devant un tableau cholériforme réalisant une diarrhée hydrique abondante, d'installation rapide, habituellement sans fièvre, ni douleurs abdominales, volontiers accompagnée de vomissements. Les bactéries productrices de ces toxines sont très diverses (staphylocoque, *Vibrio parahaemolyticus*…). Il existe également des infections virales avec une diarrhée liquide abondante accompagnée d'une fièvre : divers virus ont été impliqués (norovirus).

Cette distinction clinique bien qu'imparfaite permet d'orienter le diagnostic et le traitement, partagé entre la lutte contre la déshydratation et le traitement anti-infectieux.

5. Conduite à tenir devant une toxi-infection d'origine alimentaire collective

L'investigation d'un foyer de toxi-infection d'origine alimentaire collective (TIAC) est une mesure de surveillance qui, en identifiant l'origine de la contamination et les facteurs ayant contribué à la multiplication microbienne, a pour but d'éviter toute extension du phénomène et de prévenir les récidives.

Les grands principes de l'enquête épidémiologique sont les suivants :

- elle doit permettre de recenser les malades (avec une définition opérationnelle précise mais simple), d'examiner leurs caractéristiques et leur distribution dans le temps et dans l'espace et, enfin, d'émettre des hypothèses sur l'origine de la contamination (formuler des hypothèses portant sur la source et le mode de transmission de la souche épidémique, et la durée de l'exposition) ;
- il est utile de calculer des taux d'attaque spécifiques en fonction de l'âge, du sexe, du lieu de restauration ou de résidence.

5.1. Distribution des cas en fonction du temps

Cette distribution est au mieux représentée sous la forme graphique d'une courbe épidémique (figure 1). Chaque cas est reporté sur un graphique en fonction de l'heure d'apparition des premiers symptômes. Avec ces informations, il est ainsi possible de localiser grossièrement dans le temps le repas suspect (tableau 7) :

- une prédominance de vomissements et/ou l'absence de fièvre sont en faveur d'un processus toxinique (staphylocoque, *C. perfringens*) et donc d'une durée d'incubation courte (inférieure à 8 heures). Inversement, l'absence de vomissements et la présence de fièvre sont plutôt en faveur d'une action invasive (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*) et donc d'une durée d'incubation plus longue (supérieure à 18 heures) ;
- l'exposition à l'agent est habituellement unique et brève, tel que le met en évidence l'aspect de la courbe épidémique, habituellement monophasique avec un pic franc, évocateur d'une source commune de contamination (figure 2). On estime que la durée moyenne d'incubation est du même ordre que le délai entre l'apparition du premier et du dernier cas, sauf s'il s'agit d'une source continue de contamination. Cette notion est illustrée dans les trois schémas suivants correspondant à trois situations différentes (salmonelles, *C. perfringens*, staphylocoques) (figure 3).

Tableau 7. Durée d'incubation selon la prédominance des signes cliniques

Signes cliniques prédominants		Agent	Incubation
Vomissements ++		*S. aureus*	2-4 heures
Fièvre	↗ Non = action toxinique diarrhées ++ ↘ Oui = action invasive diarrhées ++	*C. perfringens* *Salmonella*	9-15 heures 12-36 heures

Figure 1. Courbe épidémique

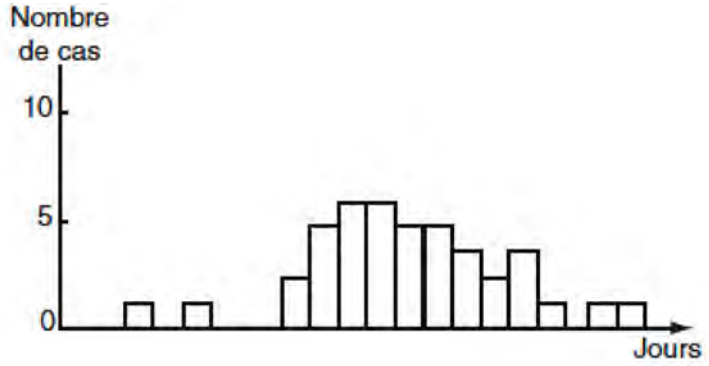


Figure 2. Courbes épidémiques

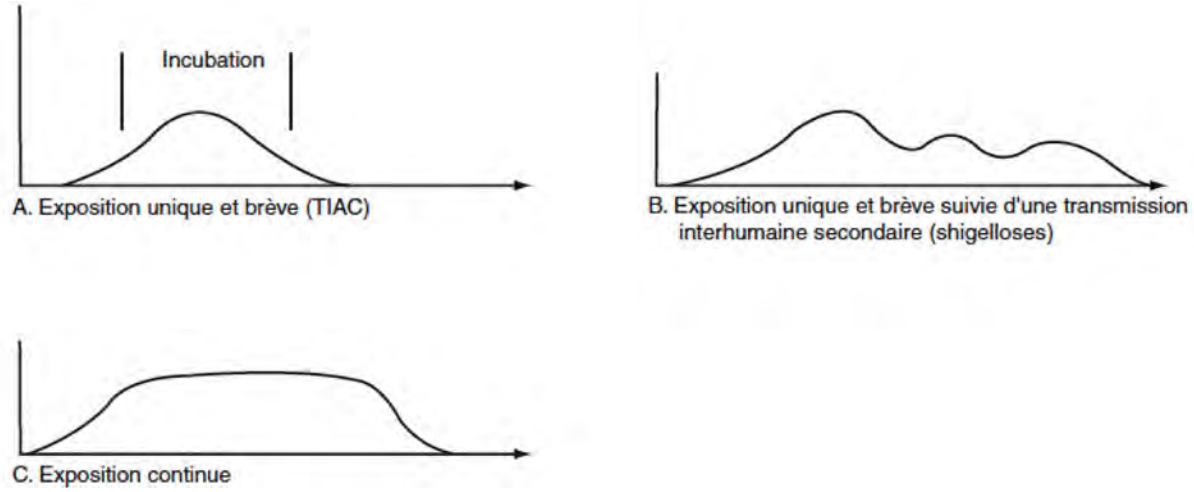
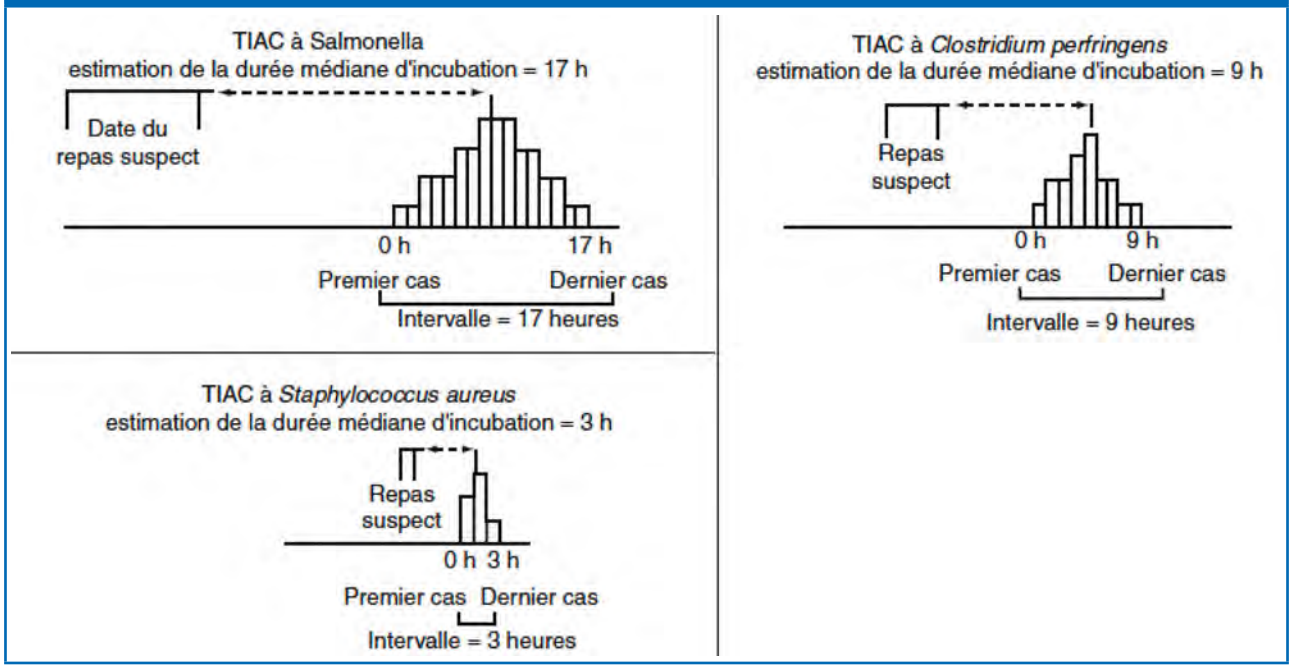


Figure 3. Estimation de la date du repas suspect selon l'aspect de la courbe épidémique



5.2. Distribution des cas et des taux d'attaque dans l'espace

La distribution des cas et des taux d'attaque en fonction du lieu de restauration habituelle et sa représentation sur une carte permettent de préciser si la TIAC est survenue dans un ou plusieurs foyers distincts. On peut habituellement relier ces foyers à une même source de contamination.

6. Conclusion

Les infections d'origine alimentaire progressent dans les pays développés comme dans les pays à faibles ressources. Les causes de cette évolution restent imparfaitement comprises. Il s'agit d'un phénomène multiforme lié au développement du commerce international de produits alimentaires et à la multiplication des déplacements de personnes entre les pays. Le contrôle du problème nécessitera un renforcement de la coopération internationale à travers un réseau de surveillance, de veille sanitaire et d'alerte aux caractéristiques indispensables de simplicité, souplesse, acceptabilité, représentativité et réactivité.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Infections d'origine alimentaire (OMS) :
https://www.who.int/fr/news/item/03-12-2015-who-s-first-ever-global-estimates-of-foodborne-diseases-find-children-under-5-account-for-almost-one-third-of-deaths

Infections à *E. coli* (OMS) :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/e-coli

Global Foodborne infections Network (GFN) :
https://www.cdc.gov/ncezid/dfwed/international/gfin.html

Sécurité sanitaire des aliments (OMS) :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/food-safety

Douleurs abdominales fébriles

L'examen clinique avec l'interrogatoire reste la base du diagnostic et le guide de la conduite pratique dans une situation qui peut nécessiter une prise en charge chirurgicale en urgence :

À l'interrogatoire, on précise :

- les caractères de la douleur abdominale (siège, irradiation...) et des signes digestifs associés : un arrêt du transit (interruption persistante des selles et des gaz et présence de vomissements) doit faire craindre une occlusion ; la notion d'émission de parasites (ascaris, oxyures…) dans les selles ;
- les caractéristiques de la fièvre (oscillante ou continue) et les signes associés (frissons, sueurs…) ;
- la chronologie des évènements et notamment les facteurs déclencheurs et le mode d'installation des symptômes qui peut avoir une valeur indicative : si la douleur a précédé l'apparition de la fièvre, c'est en faveur de l'extension d'une infection locale ; si la fièvre a précédé la douleur, c'est en faveur d'une infection générale… ;
- le terrain et les antécédents (âge, alcoolisme, prise de médicaments...).

À l'examen, on détecte :

- des signes de souffrance péritonéale :
  - une contracture généralisée ou une défense extensive ;
  - une douleur provoquée au toucher rectal ± perception d'une collection dans le cul-de-sac de Douglas.
- une contracture localisée, abdominale ou lombaire, une douleur à la mobilisation de la cuisse contractant le psoas (psoïtis) ;
- une hernie avec souffrance au niveau du collet ;
- une sensibilité de l'organe suspecté (ex : douleur à l'ébranlement du foie dans l'abcès hépatique, douleur à la palpation d'une fosse lombaire dans la pyélonéphrite, douleur latéro-utérine pour une salpingite, un syndrome occlusif, un souffle abdominal évocateur d'anévrisme de l'aorte abdominale…).

Il est par ailleurs important de détecter des signes de choc, de déshydratation ou un état général très altéré lié à une infection chronique. Ce contexte va conditionner le traitement hémodynamique (transfusion, expansion volémique, réhydratation, transfusion…) à appliquer d'urgence.

Les examens complémentaires permettront de confirmer ou de préciser une hypothèse diagnostique. Leur fiabilité dépend de l'opérateur et de la technique utilisée. Ils doivent être interprétés de manière critique.

- **Les examens morphologiques** sont utiles pour préciser ou confirmer la suspicion d'une occlusion, d'un épanchement péritonéal, d'une collection :
  - la radiographie du thorax de face peut être utile pour éliminer une pneumopathie ou une pleurésie ;
  - l'abdomen sans préparation (ASP) n'a d'intérêt qu'en cas d'indisponibilité d'un scanner et peut montrer un croissant gazeux (pneumopéritoine), des niveaux hydro-aériques (occlusion), une grisaille diffuse (épanchement péritonéal) ;
  - l'échographie en cas de suspicion d'affection bilio-pancréatique, gynécologique ou urinaire, de foyer infectieux intra-abdominal, d'affection vasculaire ;
  - Le scanner fournit des images statiques précises des lésions (abcès, infiltrats…) des organes sous-diaphragmatiques ;
  - l'endoscopie peut être justifiée pour rechercher une inflammation muqueuse du colon ou de l'estomac…
- **Des examens biologiques et microbiologiques** sont utiles :
  - le bilan hydro-électrolytique pour guider la réhydratation et les soins d'urgence (déshydratation, acidose métabolique, hypokaliémie...), la créatininémie en cas de nécessité un scanner injecté ;
  - la protéine C-réactive à recherche d'un syndrome inflammatoire ;
  - la lipase (ou à défaut l'amylase) à la recherche d'une pancréatite aiguë, le bilan hépatique (ASAT/SGOT, ALAT/SGPT, PAL, GGT, Bilirubine) à la recherche d'une hépatite ou d'un obstacle biliaire ;
  - l'hémogramme fournit des arguments d'orientation : leucocytose d'une infection à pyogènes, leucopénie d'une typhoïde, éosinophilie d'une helminthiase tissulaire… ;
  - la bandelette urinaire (et l'ECBU), les hémocultures, la coproculture, les examens parasitologiques des selles avec recherche de kystes, d'œufs, et de parasites adultes (KOP), les sérologies amibiennes, de Widal-Félix ou VIH permettent de donner des éléments d'orientation.

Au terme de cet examen on envisagera dans une perspective thérapeutique (et parfois exploratrice combinée) :
- une pathologie justifiant une intervention : ponction, abord chirurgical, coelioscopie… ;
- une infection justifiant un traitement antibiotique spécifique ou probabiliste ;
- une pathologie pour laquelle aucune de ces interventions n'est justifiée.

Ce sont ces objectifs que l'on cherche à obtenir par les arbres de décision suivants (figures 1 à 5) :
- arbre 1 : en cas de douleur abdominale fébrile diffuse ;
- arbre 2 : en cas de douleur abdominale fébrile de l'hypochondre droit ;
- arbre 3 : en cas de douleur abdominale fébrile de l'hypochondre gauche et/ou de l'épigastre ;
- arbre 4 : en cas de douleur de la fosse iliaque droite ;
- arbre 5 : en cas de douleur de la fosse iliaque gauche et/ou de l'hypogastre.

L'antibiothérapie probabiliste, associée à la chirurgie lorsqu'elle est nécessaire doit être administrée dès que possible. Le choix se porte essentiellement sur une association ceftriaxone 2 g/j en une injection IV + métronidazole (500 mg x 3/j) ± aminoside les trois premiers jours.

Si utilisée, l'amoxicilline - acide clavulanique (4 à 6 g/j) doit être associée à un aminoside ou à une fluoroquinolone (ofloxacine 200 mg x 3/j ; ciprofloxacine (400 mg x 2/j en IV ou 500 mg x 2/j *per os*).

La durée de l'antibiothérapie est fonction de l'infection en cause. Elle a tendance à être brève dans les infections communautaires : 1 jour pour une appendicite aiguë opérée non perforée ou une cholécystite aiguë non compliquée opérée dans les 24h, 3 à 5 jours pour une péritonite communautaire ou une angiocholite drainée, 7 à 15 jours pour une diverticulite sigmoïdienne compliquée, 4 à 7 jours pour une cholécystite aiguë. Le traitement d'un abcès bactérien du foie nécessite 4 à 6 semaines, tandis que l'abcès amibien du foie est traité par un nitroimidazolé comme le métronidazole (40 mg/kg/j) pendant 10 jours.

Figure 1. Douleurs abdominales diffuses avec fièvre : arbre décisionnel en fonction des données cliniques

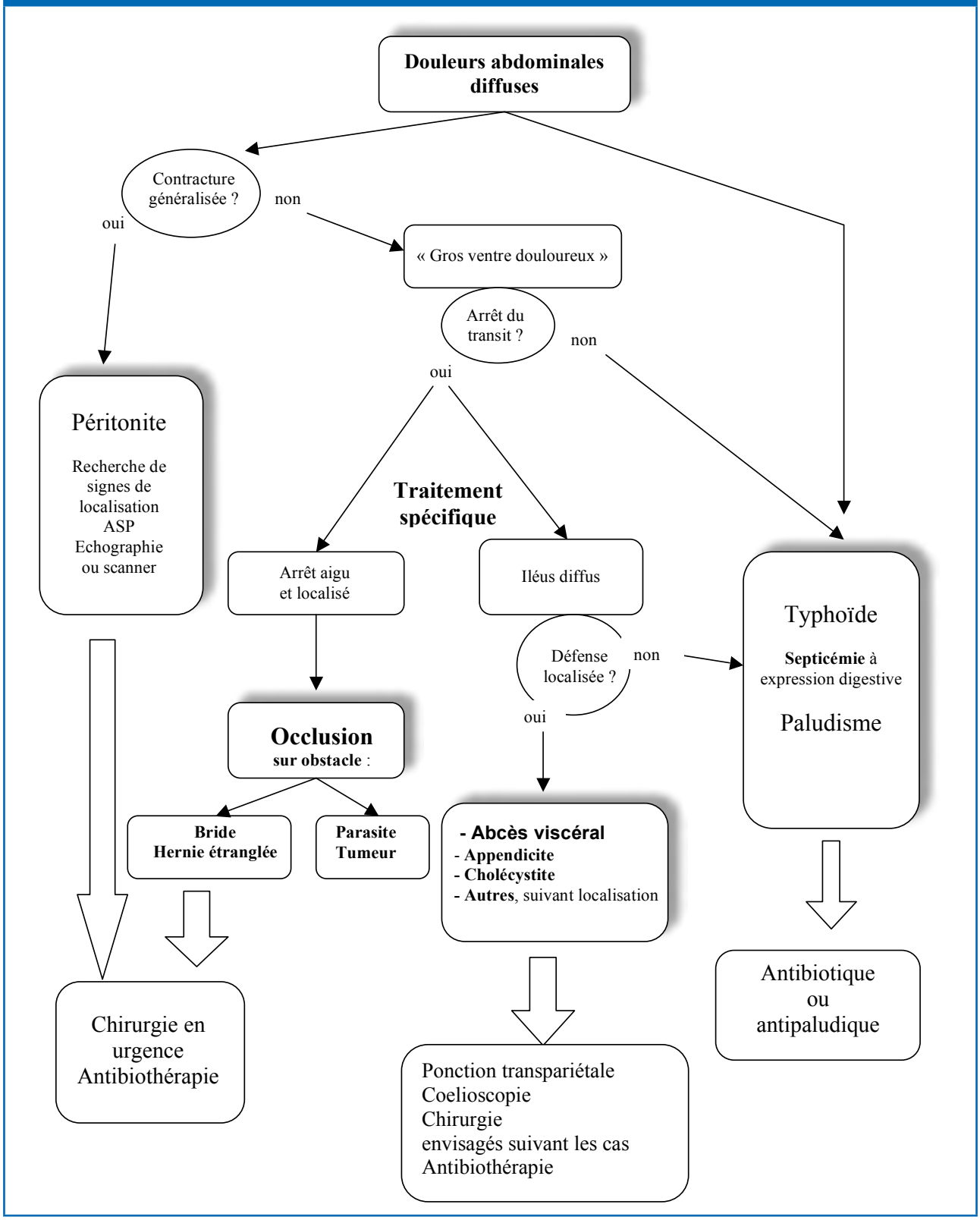


Figure 2. Douleur de l'hypochondre droit avec fièvre : arbre décisionnel en fonction des données cliniques et paracliniques

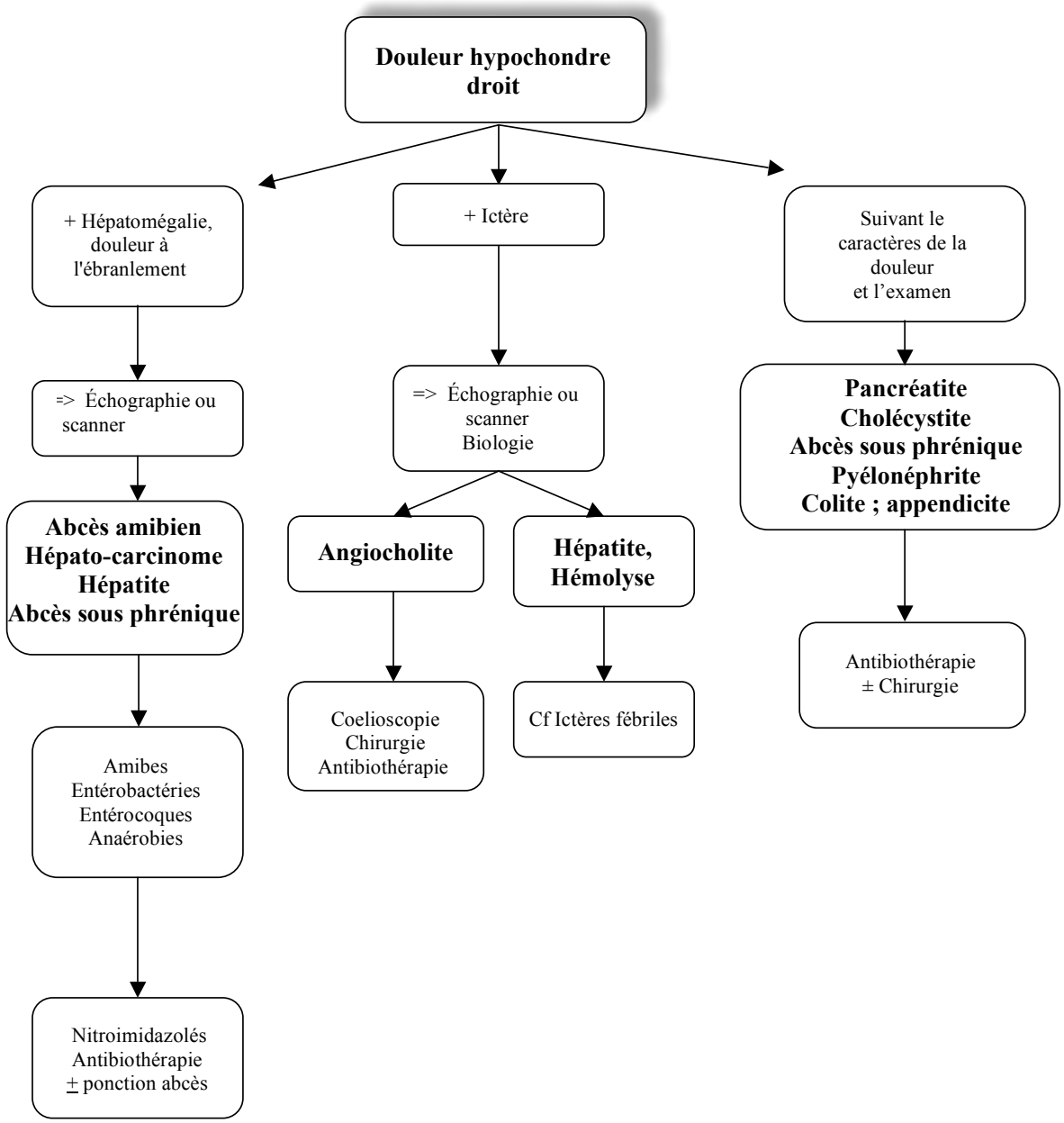


Figure 3. Douleur de l'hypochondre gauche et de l'épigastre avec fièvre : arbre décisionnel en fonction des données cliniques et paracliniques

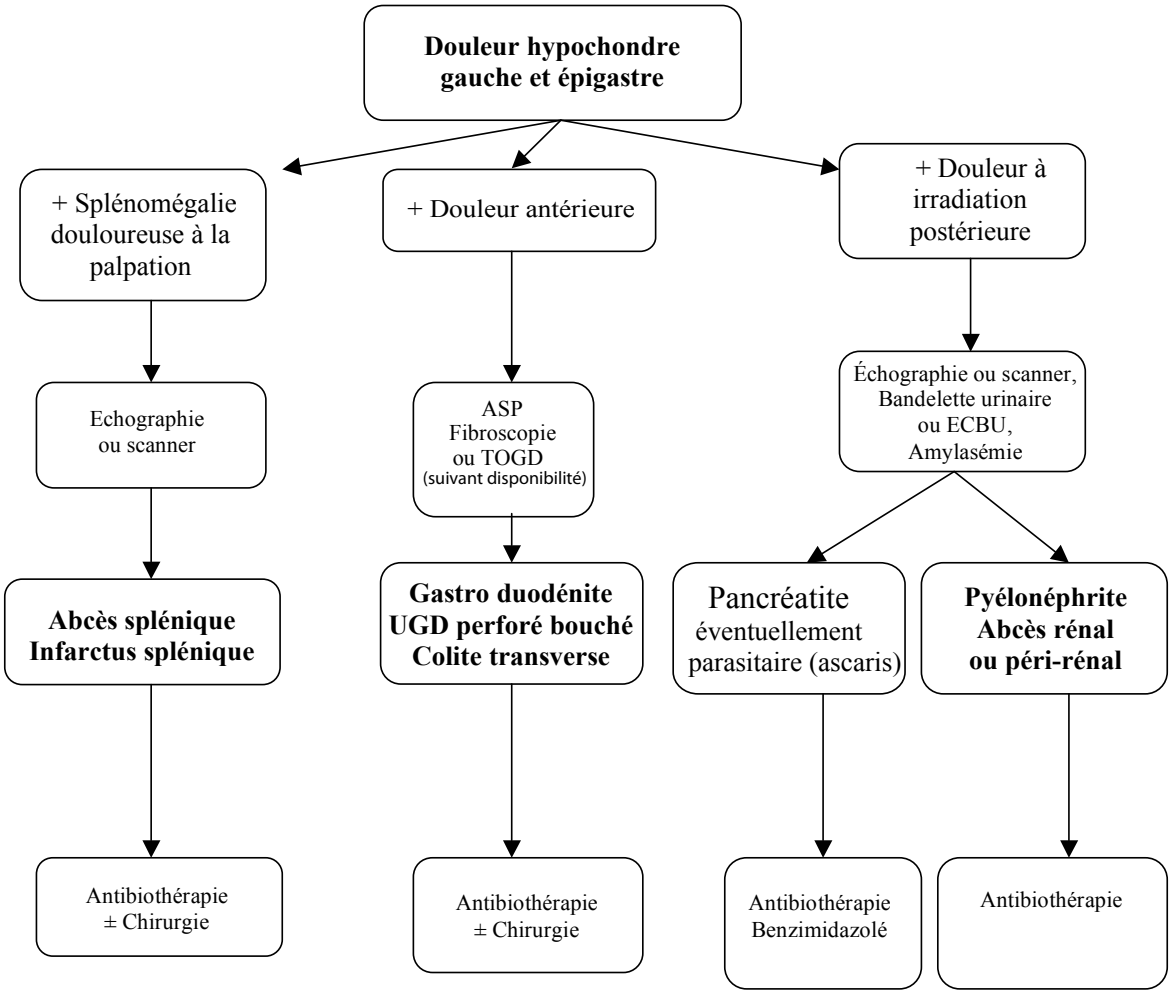


Figure 4. Douleur de la fosse iliaque gauche et de l'hypogastre : arbre décisionnel en fonction des données cliniques et paracliniques

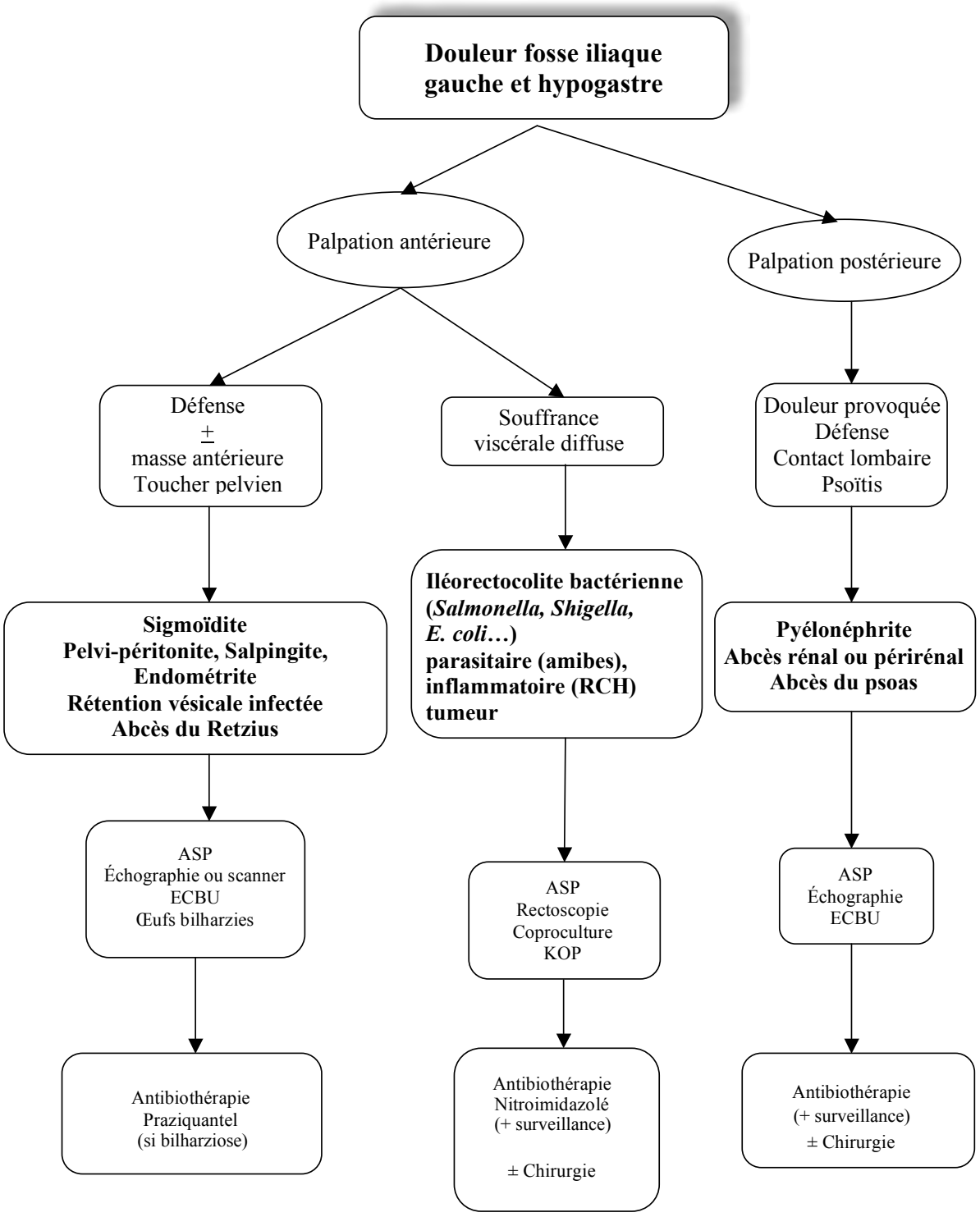
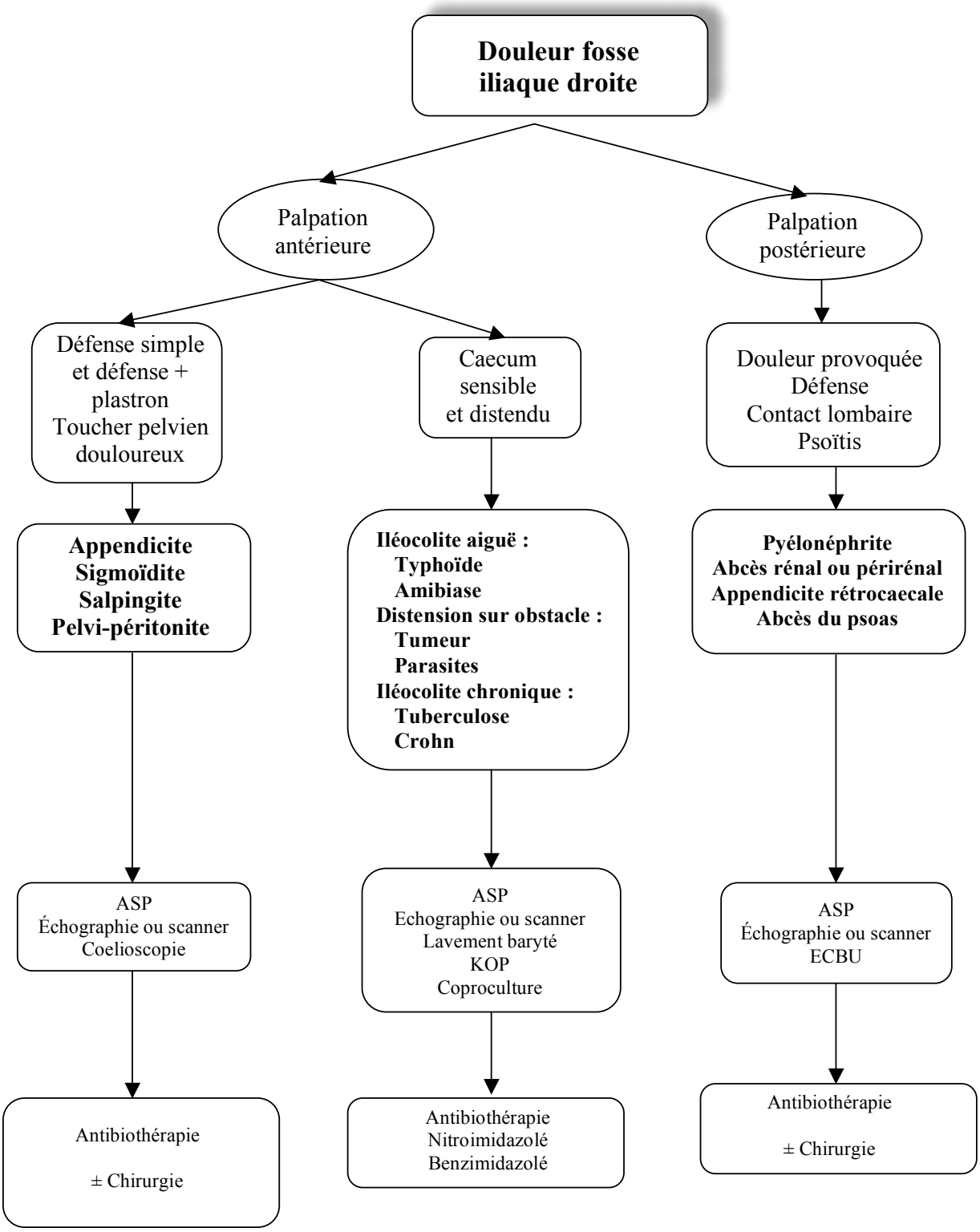


Figure 5. Douleur de la fosse iliaque droite : arbre décisionnel en fonction des données cliniques et paracliniques



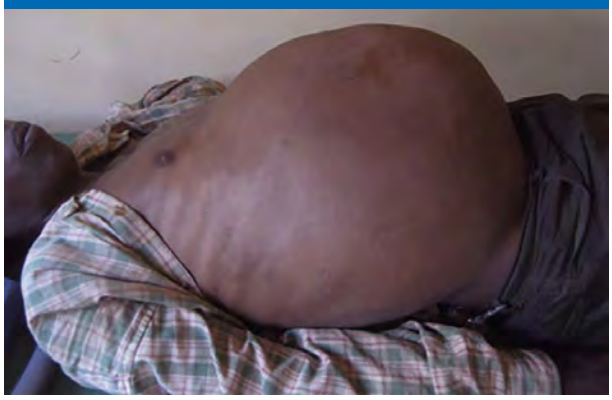
Ascites infectieuses

L'ascite est la présence de liquide dans la cavité péritonéale. Le diagnostic d'une ascite volumineuse est aisé : augmentation du périmètre abdominal (photo 1), matité déclive des flancs, signe du flot, prise de poids. Les petites ascites sont reconnues par l'échographie. L'examen de certitude est la ponction exploratrice (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

Dans un contexte fébrile, l'ascite évoque avant tout une tuberculose péritonéale, une infection à pyogènes du liquide au cours d'un syndrome d'hypertension portale (HTP) ou une carcinose péritonéale.

Le diagnostic étiologique repose sur l'aspect du liquide ainsi que sur son analyse chimique et cyto-bactériologique (tableau 1).

Photo 1. Volumineuse ascite



1. Tuberculose péritonéale

1.1. Arguments en faveur de la tuberculose péritonéale

- Notion de contage, autre localisation tuberculeuse en particulier pulmonaire ;
- fébricule, amaigrissement, peu ou pas de douleurs abdominales ;
- intradermoréaction à la tuberculine positive ou phlycténulaire, absence d'hyperleucocytose à l'hémogramme ;
- ascite claire, exsudative et riche en lymphocytes (tableau 1) ;
- adénopathies abdominales visualisées par l'échographie ;
- bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) à l'examen direct ou surtout à la culture du culot de centrifugation de la plus grande quantité possible de liquide d'ascite ;
- granulations (photo 2), nodules, plaques ou adhérences blanchâtres (photo 3) sur le péritoine pariétal et viscéral en laparoscopie ;
- granulomes à la biopsie du foie ou du péritoine.

Tableau 1. Orientation diagnostique selon l'aspect et l'examen biologique du liquide d'ascite

	Liquide clair		**Liquide trouble/purulent**	**Liquide hémorragique**	**Liquide chyleux (blanc)**
	Exsudat	**Transsudat**			
Chimie	Prot* > 25 g/l	Prot < 25 g/l	Prot > 25 g/l	Prot > 25 g/l	Lipides > 5 g/l
Cellules	> 1 000/mm^3 lymphocytes > 70 %	< 250 PN neutrophiles/mm^3	> 250 PN neutrophiles/mm^3	Globules rouges	Nombreux lymphocytes
Autres examens	BAAR direct ± Culture +	Culture stérile	Culture d'ascite + Hémocultures	Cytologie	Recherche de microfilaires
Étiologies	**Tuberculose péritonéale**	HTP, cirrhose	**Infection par des pyogènes**	Cancer	Cancer, **filariose lymphatique**

* Taux de protéines (albumine) dans le liquide d'ascite

Photo 2. Granulations blanchâtres péritonéales en laparoscopie

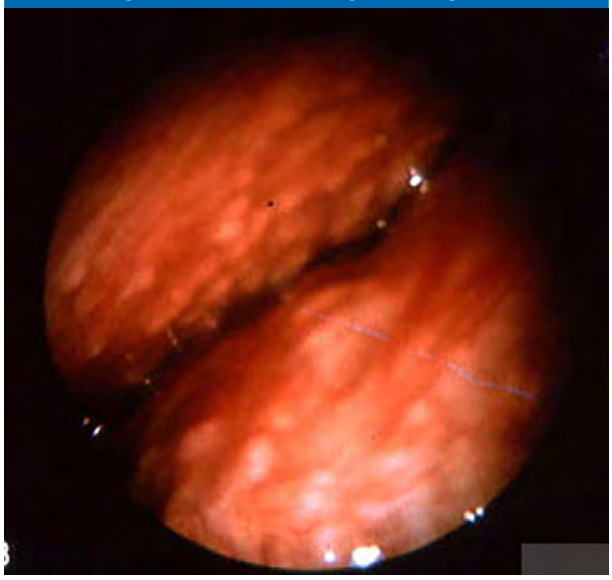


Photo 3. Adhérences péritonéales en « cordes de violon »

1.2. Diagnostic différentiel

Syndrome de Fitz-Hugh-Curtis chez les jeunes femmes (voir le chapitre « Infections pelviennes chez la femme »), infection à pyogène du liquide d'ascite, ascites chyleuses (tableau 1).

1.3. Traitement

Voir le chapitre « Tuberculose ». Se discute parfois une courte corticothérapie dans les formes florides.

1.4. Pronostic

Guérison sans séquelle. Il est habituellement bon sous traitement adapté.

2. Infection à pyogènes du liquide d'ascite

2.1. Arguments en faveur d'une infection à pyogène du liquide d'ascite :

- signes cliniques et biologiques d'HTP (cirrhose hépatique, bilharziose) ;
- douleurs abdominales, syndrome infectieux net avec parfois choc infectieux ;
- hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles à l'hémogramme ;
- liquide d'ascite trouble ou purulent non systématique, riche en polynucléaires neutrophiles (tableau 1), bactéries à l'examen direct et à la culture du liquide d'ascite et hémocultures positives dans 70 % des cas. Dans plus de 50 % des cas, les bactéries en cause sont des *E. coli* ou des klebsielles, parmi les cocci Gram positif, les streptocoques sont le plus souvent en cause :
- en cas de cirrhose, le liquide d'ascite est le plus souvent clair et le diagnostic est défini par des polynucléaires neutrophiles > 250/mm³.

2.2. Diagnostic différentiel

Cancer du foie sur cirrhose, ascite néoplasique souvent hémorragique, tuberculose (tableau 1).

2.3. Traitement

En urgence, initialement par voie parentérale : cefotaxime IV (1 g x 4/j) x 5 j ou amoxicilline + acide clavulanique IV puis PO (1 g x 3/j) x 7 j. Alternative : fluoroquinolone x 7 j adapté secondairement aux antibiogrammes.

En cas de cirrhose, une perfusion systématique d'albumine à J1 et J3 du traitement doit être prescrit.

2.4. Pronostic

Risque de choc septique, d'encéphalopathie hépatique sur cirrhose, de récidive. La mortalité est supérieure à 50 %.

3. Ascite chyleuse

Une ascite chyleuse évoque un cancer abdominal, une filariose lymphatique (due à la rupture intra-abdominale de dilatations lymphatiques provoquée par *Wuchereria bancrofti*) ou plus rarement une tuberculose péritonéale.

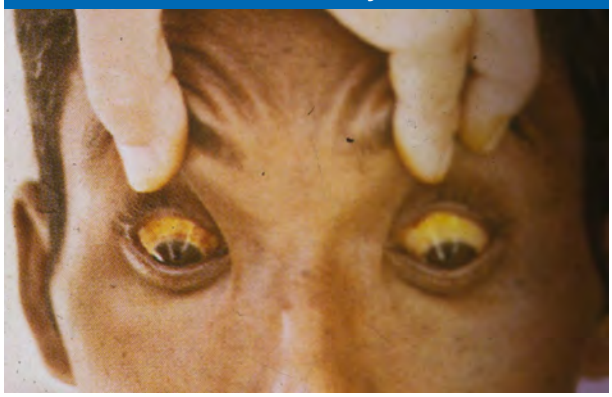
Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :
http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES5_2011_NAVEAU/HORAIST.pdf

Ictères fébriles

Symptôme fréquent en pathologie infectieuse tropicale, l'association d'un ictère (conjonctives jaunes : photo 1 ; urines foncées dues à l'augmentation sérique de la bilirubine libre ou conjuguée) et d'une fièvre doit faire rechercher dans un premier temps trois étiologies imposant un traitement urgent :

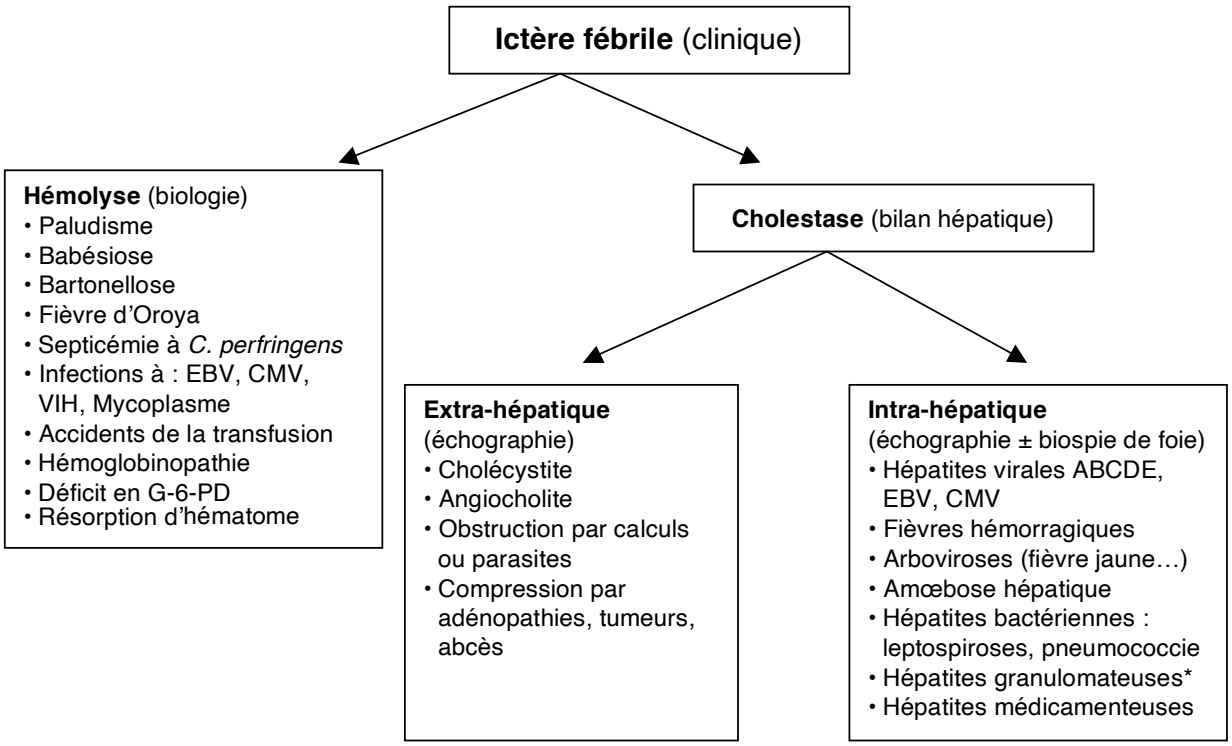
- un paludisme, en zone d'endémie ou chez un patient ayant séjourné en zone d'endémie, nécessitant un frottis-goutte épaisse et un traitement antipaludique en urgence ;
- une septicémie nécessitant des hémocultures et un traitement antibiotique en urgence ;
- une angiocholite ou une cholécystite nécessitant une échographie, une antibiothérapie voire une opération chirurgicale.

Photo 1. Ictère conjonctival



L'examen clinique complet, des examens biologiques simples (NFS, réticulocytes, bilirubine, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gamma GT, urée, créatinine, TP, sérologies, frottis-goutte épaisse, hémocultures, parasitologie des selles) et l'échographie permettent d'identifier les principales étiologies (figure 1). Les signes de gravité à rechercher systématiquement sont ceux de l'insuffisance hépatocellulaire (encéphalopathie, baisse du TP notamment dans les hépatites virales, arboviroses...), de l'insuffisance rénale (créatininémie, urée notamment dans les leptospiroses, angiocholite, septicémies à BGN, fièvre jaune...), de l'anémie (hémoglobinémie, hématocrite notamment dans le paludisme, *C. perfringens*...) et du choc septique (bactériémies, angiocholite, paludisme...).

Figure 1. Conduite à tenir devant un ictère fébrile



* Principales causes d'hépatites granulomateuses tropicales :
- tuberculose, mycobactéries atypiques, lèpre, syphilis, fièvre Q, brucellose ;
- infections à CMV et EBV ;
- bilharziose, ascaridiose, anguillulose, toxocarose, filariose, leishmaniose viscérale ;
- histoplasmose, coccidioïdomycose, aspergillose, candidose, actinomycose ;
- médicaments (sulfamides).

1. Cholécystite et angiocholite infectieuses

L'inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) et des voies biliaires (angiocholite) est due primitivement à des micro-organismes (tableau 1) ou est consécutive à la présence d'obstacles (tableau 2) dans la lumière de la vésicule, du canal cystique ou du canal cholédoque, entraînant une irritation des parois ou un obstacle à l'évacuation de la bile puis son infection par des entérobactéries. La bile est normalement stérile.

Tableau 1. Micro-organismes responsables d'infections des voies biliaires

- Entérobactéries dont *Salmonella enterica* Typhi
- *Clostridium perfringens* (cholécystite gangréneuse)
- Chez les patients infectés par le VIH : *Mycobacterium avium*, cryptosporidies, microsporidies et cytomégalovirus parfois responsables de cholangites sclérosantes caractérisées par des dilatations et des sténoses des voies biliaires intra- et extra- hépatiques

Tableau 2. Obstacles obstruant les voies biliaires et favorisant leur infection
• Calculs cholestéroliques ou pigmentaires, au cours des hémolyses chroniques dues aux hémoglobinopathies • Ascaris • Douves du foie : *F. hepatica, F. gigantica, C. sinensis, O. felineus, O. viverrini* • Kyste hydatique • Tumeurs bénignes et malignes des voies biliaires, en particulier cholangio-carcinome compliquant la chlonorchiose et l'opistorchiose en Asie du Sud-Est

1.1. Arguments cliniques en faveur d'une cholécystite

Douleur spontanée de l'hypochondre droit, nausées ou vomissements, signe de Murphy (douleur provoquée par l'inspiration profonde lors de la palpation de l'hypochondre droit), fièvre d'apparition brutale, hyperleucocytose à polynucléaires, accélération de la VS et augmentation de la C-réactive protéine, parfois cholestase biologique, faible cytolyse mais pas d'ictère, épaississement des parois de la vésicule biliaire en échographie et souvent présence de calculs vésiculaires. Les risques de la cholécystite aiguë sont la péritonite par perforation et le choc septique (à bacilles Gram négatif).

1.2. Arguments cliniques en faveur d'une angiocholite

Apparition en 24 à 48 heures d'une douleur de l'hypochondre droit puis d'une fièvre élevée (souvent oscillante avec des frissons) puis d'un ictère cholestatique, hyperleucocytose à polynucléaires, accélération de la VS et augmentation de la C-réactive protéine, dilatation de la voie biliaire principale en échographie avec visualisation éventuelle d'un obstacle.

Les risques sont l'insuffisance rénale (angiocholite urémigène), la septicémie et le choc septique.

1.3. Recherche des micro-organismes primitivement ou secondairement responsables de l'infection

Par hémocultures (pyogènes) et examen parasitologique de selles ou en 2e intention si parasitologie des selles négatives et forte présomption par liquide de tubage duodénal (parasites).

1.4. Mise en évidence de corps étrangers dans la vésicule et les voies biliaires

- Calculs : échographie abdominale. L'écho-endoscopie et la bili-IRM, quand elles sont disponibles, ont une sensibilité supérieure pour diagnostiquer une dilatation des voies biliaires et son étiologie.
- Ascaris dans le canal cholédoque : échographie abdominale, recherche d'œufs dans les selles.
- Douves du foie : échographie, recherche d'œufs dans les selles ou par tubage duodénal (en 2e intention si parasitologie des selles négative mais suspicion clinique).
- Kyste hydatique du foie rompu dans les voies biliaires ou les comprimant : échographie, sérologie.
- Tumeur des voies biliaires : échographie, écho-endoscopie ou bili-IRM.

1.5. Traitement des cholécystites et des angiocholites

- Traitement médical présomptif en urgence par C3G IV (céfotaxime : 1-2 g x 3/j ou ceftriaxone : 2 g/j) + métronidazole PO (IV si impossible) (500 mg x 3/j). Alternative selon les données de l'antibiogramme : amoxicilline/acide clavulanique IV (1-2 g x 4/j) + fluoroquinolone + métronidazole. Durée minimale du traitement : 10 jours.
- Complété secondairement par le traitement chirurgical : cholécystectomie ou drainage de la bile (par voie endoscopique, radiologique ou chirurgicale).
- Cryptosporidies : aucun traitement n'est efficace en dehors du nitazoxanide ; microsporidies : seul *Encephalicytozoon intestinalis* est sensible à l'albendazole, pour les autres espèces, le nitazoxanide aurait une certaine efficacité (voir les chapitres « Infection par le VIH et SIDA » et « Diarrhées infectieuses ») ; CMV et *M. avium* (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »). Ce n'est souvent que la restauration de l'immunité par les antirétroviraux qui aide à la guérison de ces infections opportunistes chez les patients atteints par le VIH.

1.6. Traitement des corps étrangers de la vésicule et du cholédoque

- Calculs : extraction du calcul par sphinctérotomie de la papille sous endoscopie ou par méthode chirurgicale puis cholécystectomie.
- Ascaris : traitement médical par flubendazole, mébendazole ou albendazole (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »), ablation endoscopique ou chirurgicale du parasite.
- Douves du foie : traitement des fascioloses par le triclabendazole, des clonorchioses et opistorchioses par le praziquantel (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires »), ablation endoscopique ou chirurgicale du parasite.
- Hydatidose : traitement chirurgical (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires »).
- Tumeurs : traitement chirurgical (curatif) ou pose d'une prothèse dans le cholédoque par voie endoscopique (palliatif).

Infections urinaires communautaires

1. Physiopathologie

Les voies urinaires sont physiologiquement stériles. Leur contamination par des micro-organismes est le plus souvent ascendante à partir de l'urètre distal.

Le diagnostic d'une infection urinaire repose sur la présence de signes cliniques locaux ou généraux et d'anomalies biologiques des urines (leucocyturie et/ou bactériurie), imposant un traitement spécifique. Elle diffère de la colonisation urinaire qui correspond à la présence significative de micro-organismes dans les urines sans que ceux-ci ne soient responsables de symptômes ; le traitement n'y est pas systématique et est réservé à des situations particulières.

On différencie les infections urinaires simples de la femme de moins de 65 ans sans comorbidité et les infections urinaires compliquées lorsqu'il existe un ou plusieurs facteur(s) de risque de complication (gravité clinique, âge, sexe masculin, comorbidité, grossesse).

Les agents microbiens les plus fréquemment impliqués ont une origine digestive comme les entérobactéries (*Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae*…) et les entérocoques. *Staphylococcus saprophyticus* est responsable de 10 % des cystites non compliquées. En zone tropicale, une leucocyturie stérile ou des infections urinaires à répétition évoque une tuberculose urogénitale ou une bilharziose urinaire imposant une recherche de BAAR dans les urines, une recherche d'oeufs de bilharzies associée à une sérologie bilharziose. Comme dans les pays occidentaux, le problème de l'antibiorésistance se pose dans les zones tropicales où des résistances aux molécules classiquement utilisées sont décrites (cotrimoxazole, fluoroquinolones…). Ainsi, on évalue la résistance d'*E. coli* à l'amoxicilline à 43 % en Amérique du Sud et à environ 75 % en Asie et Afrique. De même, 34 % des souches d'*E. coli* sont résistantes au cotrimoxazole en Amérique du Sud contre 76 % en Asie du Sud-Est et 68 % sur le continent africain. L'antibiorésistance aux fluoroquinolones est généralisée en Asie du Sud-Est, proche de 70 %.

Les infections urinaires touchent préférentiellement la femme jeune en période d'activité génitale. Elles sont plus rares chez l'homme, évoquant systématiquement une prostatite sous-jacente et/ou une pyélonéphrite qui peut être isolée (sans prostatite). Chez l'enfant, elles doivent faire évoquer une malformation congénitale. Une immunodépression ou un facteur favorisant la stase urinaire et la pullulation microbienne doivent toujours être recherchés en cas de récidive ou de résistance thérapeutique (tableau 1).

Tableau 1. Facteurs de risque d'infection urinaire

Facteurs de risque	
Immunosuppression	Drépanocytose
	Infection par le VIH
	Diabète
	Néoplasie des voies urinaires
	Malnutrition et hypoprotidémie
Facteurs mécaniques	Grossesse
	Mutilation sexuelle féminine
	Lithiase urinaire
	Reflux vésico-urétéral
	Bilharziose uro-génitale
	Gestes invasifs du tractus urinaire
Facteurs neurologiques	Trouble de la commande neurologique

2. Clinique

2.1. Cystite aiguë

Il s'agit d'une infection limitée à la vessie. Le diagnostic est anamnestique et repose sur la présence de signes fonctionnels urinaires isolés (pollakiurie, brûlures mictionnelles, hématurie, dysurie) et parfois d'une douleur pelvienne. La fièvre et la douleur lombaire sont absentes. Le passage brutal en rétention aiguë d'urines infectées à partir d'une cystite peut entraîner un retentissement général sévère allant jusqu'au choc septique.

2.2. Pyélonéphrite aiguë

Le tableau clinique associe des signes fonctionnels urinaires parfois absents, une fièvre et des douleurs de la fosse lombaire et de l'angle costo-lombaire, en règle unilatérales, à irradiation descendante vers le pubis et les organes génitaux externes, témoignant de l'atteinte parenchymateuse rénale. L'association à des signes digestifs (nausées, troubles du transit, douleur abdominale), inconstants mais parfois au premier plan, peut être trompeuse. Plus rarement, il s'agit d'un tableau de syndrome de réponse inflammatoire systémique ou de sepsis sévère imposant un remplissage vasculaire et une prise en charge réanimatoire.

2.3. Prostatite

La prostatite est une infection de la prostate saine ou adénomateuse. Elle peut être aiguë ou chronique. Le tableau clinique peut associer des signes urinaires (dysurie voire rétention aiguë d'urine, brûlures mictionnelles…), une douleur pelvienne et une fièvre. Le toucher rectal montre une prostate augmentée de volume et douloureuse.

2.4. Orchi-épididymite

L'orchi-épididymite correspond à l'inflammation de l'épididyme et du testicule, le plus souvent d'origine infectieuse. L'atteinte de ces deux localisations peut être dissociée. Le tableau clinique associe des douleurs unilatérales et vives de la bourse, irradiant le long du canal inguinal, des troubles urinaires du bas appareil dans un contexte fébrile. L'examen met en évidence une bourse inflammatoire avec disparition des plis scrotaux et opacité à la trans-illumination, un testicule douloureux, augmenté de volume, et une infiltration douloureuse de la queue ou de la totalité de l'épidydime. Une urétrite, une hydrocèle réactionnelle et une prostatite peuvent être associées.

2.5. Cystite récidivante

Il s'agit d'épisode typique de cystite récidivant à une fréquence annuelle supérieure à 4 par an. Il convient alors de rechercher une anomalie anatomique urinaire et/ou génitale, congénitale ou acquise, par échographie, urographie intraveineuse ou mieux uro-scanner si disponible.

3. Diagnostic

La bandelette urinaire est un examen simple et pratique. Réalisé sur le deuxième jet d'urines fraîchement émises, cet examen détecte des leucocytes et des nitrites signant la présence de bactéries pourvues de nitrate réductase telles les entérobactéries (en revanche, absence de nitrites pour les cocci à Gram positif et certains bacilles à Gram négatif comme *Pseudomonas*). La valeur prédictive négative est très élevée (supérieure à 95 %) chez les patients non sondés. Il est nécessaire de respecter les conditions de conservation des bandelettes en évitant la lumière, la chaleur et l'humidité, en refermant le flacon après utilisation et en utilisant le contenu du flacon dans les trois mois après ouverture.

L'examen cytobactériologique des urines permet de confirmer l'infection urinaire en identifiant la bactérie en cause et préciser son antibiogramme. Il n'est pas systématique en cas de cystite non compliquée mais doit être réalisé si possible dans les autres cas. La présence d'une leucocyturie sans bactériurie doit faire évoquer une antibiothérapie antérieure ou une tuberculose urinaire ou une cause parasitaire.

Une imagerie (échographie vésico-rénale ou uro-scanner) sera réalisée, si disponible, devant une pyélonéphrite aiguë, une prostatite et des cystites récidivantes.

Chez l'homme jeune, le problème du diagnostic est plus complexe devant une prostatite ou une orchite. En effet, il n'est pas toujours simple de confirmer l'origine urinaire ou sexuelle de la contamination, d'autant que le recours

aux outils diagnostiques est parfois limité. La part relative des bactéries uropathogènes augmente classiquement avec l'âge, mais tout homme sexuellement actif peut développer une prostatite ou une orchite dans le cadre d'une IST, avec la prédominance des infections à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*, parfois associées.

En cas d'orchite du sujet jeune (en dehors du contexte évocateur des oreillons), un prélèvement urétral, un dépistage de la syphilis et du VIH sont systématiquement associés à l'ECBU. Devant une orchite chronique en zone tropicale, souvent après échec d'un traitement probabiliste prolongé, il faut savoir rechercher une localisation génitale focale de la tuberculose, de la brucellose, d'une bilharziose, d'une filariose lymphatique, voire d'une maladie non infectieuse (néoplasie).

4. Pronostic

Le pronostic est globalement bon si le traitement antibiotique est précoce. Les complications à craindre sont :

- la suppuration locale (abcès périnéal, abcès rénal) ;
- la généralisation de l'infection (sepsis grave) ;
- le passage à la chronicité si le traitement est insuffisant avec risque de rechute sur le mode aigu, avec résistance bactérienne aux antibiotiques, de fibrose rénale progressivement destructrice (néphropathie interstitielle chronique) avec insuffisance rénale chronique ; l'atrophie testiculaire causée par les orchites, augmente le risque de survenue de cancer du testicule et d'infertilité. L'orchiépididymite peut également se compliquer d'abcès testiculaire, d'ischémie voire de nécrose testiculaire.

Dans quelques cas, les complications viennent d'une erreur diagnostique initiale qui pose le diagnostic par excès d'infection urinaire bactérienne communautaire alors que la tableau s'est installé plus lentement comme dans la tuberculose, la brucellose, la bilharziose à *Schistosoma haematobium*.

5. Traitement. Évolution

Le traitement antibiotique est d'abord probabiliste puis adapté aux données de l'antibiogramme s'il a été réalisé (figures 1, 2 et 3). Il repose sur une antibiothérapie à bonne diffusion urinaire (fluoroquinolone, cotrimoxazole, nitrofuranes uniquement pour les cystites des femmes…). Les macrolides, les cyclines dont la diffusion urinaire est nulle, ne devront pas être utilisés. L'amoxicilline et le cotrimoxazole doivent être évités en probabiliste devant les résistances fréquentes à ces molécules des agents infectieux impliqués.

Etant donné l'enjeu de l'antibiorésistance à l'échelon communautaire, il est indispensable de privilégier des traitements ciblés sur les antibiogrammes et de respecter les durées des traitements.

Figure 1. Conduite à tenir devant une cystite aiguë

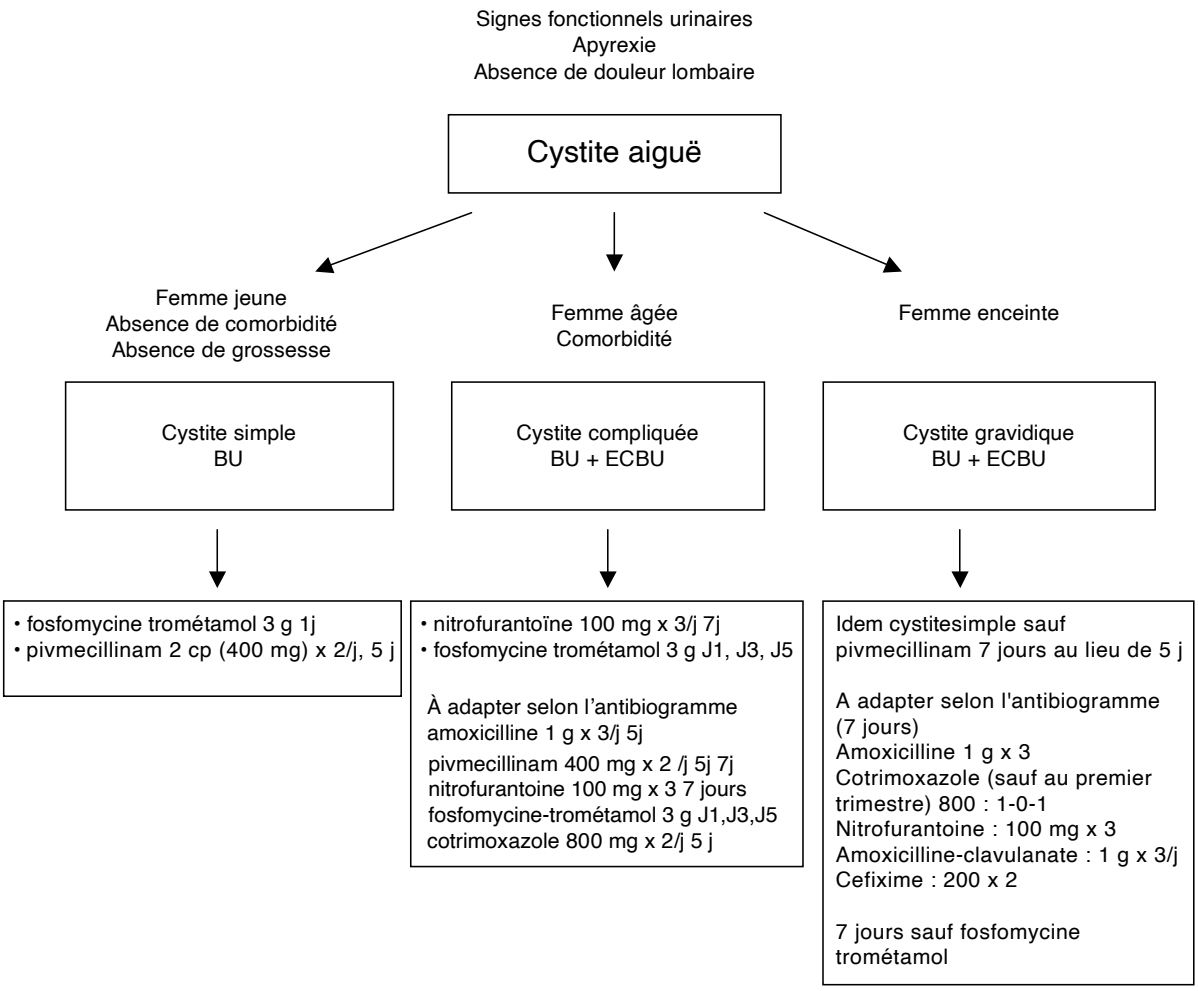


Figure 2. Conduite à tenir devant une pyélonéphrite aiguë

Signes fonctionnels urinaires
Fièvre
Douleur lombaire

Pyélonéphrite aiguë (PNA)

Femme jeune
Absence de comorbidité
Absence de grossesse

Femme âgée
Comorbidité

Femme enceinte

PNA simple
BU + ECBU

PNA compliquée
BU + ECBU

PNA gravidique
BU + ECBU

- ceftriaxone 1 g/j IV, SC ou IM
- céfotaxime 1 g x 3/j IV ou IM
- fluoroquinolone sauf si fluorquinolones dans les 6 mois :
  - ciprofloxacine 500 mg x 2/j
  - ofloxacine 200 mg x 2/j
  - norfloxacine 400 mg x 2/j

À adapter selon l'antibiogramme :
amoxicilline 1 g x 3/j
amoxicilline - ac. clavulanique 1 g x 3/j
fluoroquinolone (cf. ci-dessus)
cefixime 200 mg x 2
cotrimoxazole 800 mg x 2/j

Durée totale 10 – 14 jours

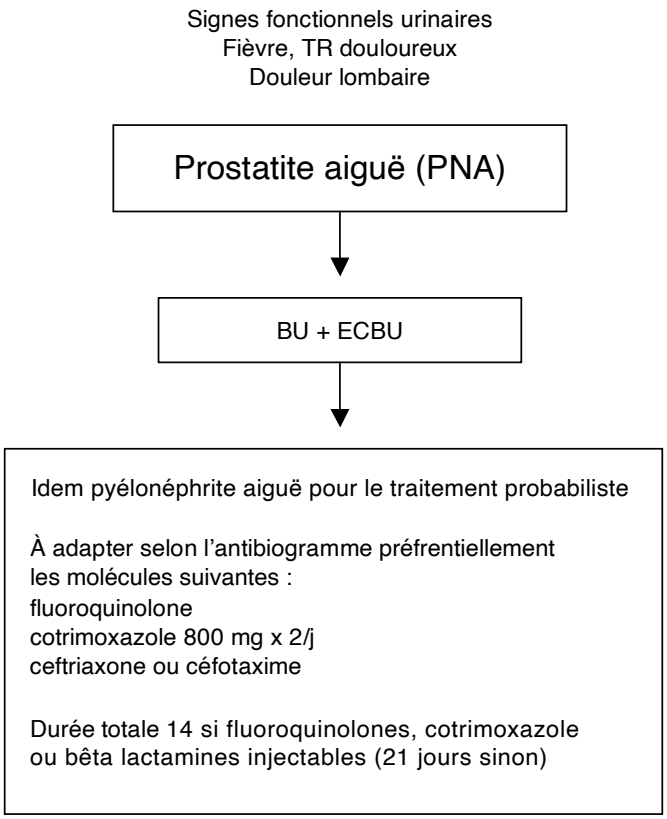
Idem PNA compliquée sauf
- fluoroquinolone contre-indiquée
- cotrimoxazole à éviter pendant le 1er trimestre

Si signe de gravité :
référer au centre de santé de niveau 2
céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si choc et facteur de risque de BLSE (antécédents de traitement par Amoxicilline-clavulanate, fluoroquinolones, C3G, séjours en zone d'endémie, antécédents de colonisation /infection urinaire à BLSE) : imipénème + amikacine

Si sepsis et colonisation/infection urinaire BLSE dans les 6 mois :
piperacilline-tazobactem 4 g x 3/j + amikacine 20 mg/kg si sensible
impenem 2 g x 3 + amikacine 20 mg/kg

Figure 3. Conduite à tenir devant une prostatite aiguë



Concernant les cystites récidivantes, des conseils d'hygiène sont dispensés : miction post-coïtale, hydratation, transit intestinal minimal, port de vêtements non serrés. L'antibioprophylaxie au long cours doit rester exceptionnelle. Concernant les orchites aiguës des hommes sexuellement actifs, le traitement est calqué sur celui des urétrites et repose sur l'association d'une molécule anti-gonococcique et d'une molécule active sur *Chlamydia*.

Les patients devront être adressés dans une structure de santé de niveau 2 ou 3 si le tableau clinique initial est sévère (choc septique) ou en cas d'inefficacité du traitement antibiotique de première ligne afin de bénéficier des moyens bactériologiques et radiologiques nécessaires.

Épidémiologie des IST

En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à près de 376.4 millions le nombre de nouveaux cas annuels d'infections sexuellement transmissibles (IST) chez les femmes et les homme âgés de 15 à 49 ans avec 127.2 millions de nouveaux cas de chlamydiose, 86.9 millions de nouveaux cas de gonococcie, 156 millions de nouveaux cas de trichomonose et 6.3 millions de nouveaux cas de syphilis. Dans les pays en développement (PED), les IST et leurs complications figurent parmi les cinq premiers motifs de consultation pour les adultes. Chez les femmes en âge de procréer, les IST sont également l'une des premières causes de morbidité, mais aussi de décès après les pathologies de la grossesse et de l'accouchement.

La voie sexuelle constitue également un mode de transmission important de viroses comme l'hépatite B et bien sûr l'infection à VIH. Les IST favorisent la transmission du VIH par voie sexuelle. Le traitement des IST est donc une stratégie importante pour prévenir l'infection à VIH dans une population et doit s'intégrer dans les programmes de lutte contre le VIH/SIDA.

La grande prévalence des IST dans les pays en développement (10 fois plus élevée en moyenne que dans le monde occidental) s'explique par de nombreux facteurs tels que le grand nombre de sujets jeunes, âgés de moins de 25 ans, les difficultés d'accès aux soins, l'absence d'information sur les risques de transmission et les moyens de s'en prémunir, les traitements tardifs et inadaptés, le multipartenariat sexuel et les conséquences des migrations de populations et des conflits armés.

1. Épidémiologie

1.1. Principaux agents pathogènes

Il existe plus de 30 bactéries, virus et parasites pathogènes transmissibles sexuellement. Les IST se transmettent la plupart du temps lors d'un rapport sexuel vaginal, anal ou buccogénital mais aussi de la mère à l'enfant pendant la grossesse et à l'accouchement, par les produits sanguins, par transplantation voire plus rarement par d'autres voies non sexuelles.

Les principales bactéries sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonococcie), *Chlamydia trachomatis* (chlamydioses), *Treponema pallidum* (syphilis), *Haemophilus ducreyi* (chancre mou), *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis* (granulome inguinal ou donovanose) et les souches L1-L3 de *Chlamydia trachomatis* (lymphogranulome vénérien). Les principaux virus sont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus *Herpes simplex*, les papillomavirus (HPV), le virus de l'hépatite B et le cytomégalovirus. *Trichomonas vaginalis* (trichomonose) est l'agent sexuellement transmissible le plus répandu ; il cause essentiellement une vaginite, mais aussi une urétrite amicrobienne chez l'homme. *Candida albicans* est à l'origine d'une vulvovaginite chez la femme et d'une balanite chez l'homme qui ne sont pas considérées comme des IST. La vaginose bactérienne (transformation de la flore vaginale normale au profit de germes anaérobies souvent associés à des mycoplasmes) n'est pas toujours d'origine sexuelle mais des infections des partenaires, et donc des réinfestations, sont possibles.

Enfin pour être complet, il faut citer 2 parasites *Phtirus pubis* (phtirose du pubis) et *Sarcoptes scabiei* (gale).

Les IST classiques sont un facteur de risque de la transmission sexuelle du VIH. Le risque relatif serait de deux à sept en moyenne chez les sujets ayant eu une IST récente par rapport aux témoins de même âge et de même condition sociale. On sait que les IST ulcérantes ne sont pas seules en cause et qu'une rupture de la barrière muqueuse n'est pas obligatoirement nécessaire. Le risque de transmission est également augmenté lorsque les muqueuses sont simplement inflammatoires. Au plan pratique, il importe donc de dépister et traiter rapidement toute IST pour réduire le risque.

1.2. Complications et conséquences des IST

Dans 50 % des cas en moyenne, les IST ne se manifestent par aucun symptôme ; ainsi, jusqu'à 70 % des femmes atteintes de gonococcie et/ou de chlamydiose ne présentent pas de symptômes. Même asymptomatiques, les IST peuvent être à l'origine de graves complications et jouent un rôle d'autant plus grand dans la dissémination.

- Chez la femme, les complications et les séquelles des chlamydioses et des gonococcies sont les plus graves : salpingite, douleurs pelviennes chroniques, grossesse extra-utérine ou même stérilité par obstruction tubaire. Les IST sont ainsi la principale cause de stérilité chez la femme.
- Chez l'homme, ce sont également des causes de stérilité par épididymite.

- Chez le nouveau-né, l'infection de l'œil par des gonocoques peut entraîner la cécité par ulcérations cornéennes. Il en résulte l'absolue nécessité d'instiller, dans l'heure qui suit la naissance, une goutte dans chaque œil d'un collyre au nitrate d'argent ou à la pénicilline. Les chlamydioses sont une cause importante de conjonctivites (moins sévères) et de pneumonies chez le nourrisson.
- La syphilis congénitale est une cause majeure et parfois fréquente de morbidité et de mortalité infantile. Une femme porteuse d'une infection syphilitique active pendant sa grossesse n'a que 25 chances sur 100 d'avoir un nouveau-né normal. La prévalence de la syphilis congénitale représente un bon indicateur de l'efficacité d'un programme de lutte contre les IST. Depuis 2012, l'incidence mondiale des syphilis congénitales a diminué modestement avec 661 000 cas en 2016 dont 350 000 compliqués par des effets secondaires sévères.
- Certaines papillomaviroses (HPV) provoquent des cancers des organes génitaux et de l'anus. Le cancer du col utérin, l'une des causes de décès les plus courantes chez les femmes des pays en développement, est la conséquence directe d'une évolution dysplasique précancéreuse due à un HPV oncogène. C'est le type même de cancer viscéral lié à un virus sexuellement transmis. On estime encore aujourd'hui que plus de 291 millions de femmes dans le monde ont été porteuses d'HPV dans leur vie.

1.3. Prévention et prise en charge des IST

La prévention consiste à diminuer le risque de transmission, notamment en réduisant la durée de l'infection. La prévention primaire, qui concerne l'ensemble de la communauté, vise à éviter la contamination et la maladie qui en résulte. Elle passe notamment par l'éducation pour la santé et par l'adoption de pratiques sexuelles à moindre risque comme l'utilisation du préservatif et/ou l'abstinence sexuelle.

La prévention secondaire consiste à soigner les sujets atteints. Sauf pour l'infection à VIH et les IST d'origine virale, le traitement guérit le malade et, celui-ci n'étant plus contagieux, la transmission est interrompue. La guérison de chaque cas de gonococcie au sein des groupes les plus susceptibles d'acquérir et de transmettre l'infection, par exemple les prostitué(e)s et leurs clients, représente un gain épidémiologique et économique.

1.4. Approche « syndromique »

La méthode traditionnelle de diagnostic des IST est l'examen microbiologique en laboratoire. Mais les tests diagnostiques ne sont pas toujours disponibles ou coûtent trop cher. C'est pourquoi, depuis 1990, l'OMS recommande l'approche des IST par syndrome. Elle se caractérise par :

- la classification des principaux agents pathogènes en fonction des syndromes cliniques qu'ils provoquent (urétrites, écoulements vaginaux chez la femme, ulcérations génitales…) ;
- l'utilisation d'algorithmes pour la prise en charge de chaque syndrome ;
- le traitement simultané de toutes les causes importantes du syndrome (par exemple, un homme présentant un écoulement urétral recevra un traitement contre la gonococcie et contre la chlamydiose) ;
- le traitement des partenaires sexuels et leur information pour la prévention ;
- l'absence d'analyses biologiques coûteuses.

C'est une méthode accessible qui garantit un traitement immédiat.

2. Lutte contre les IST

2.1. Facteurs de persistance

- La **grande fréquence des IST asymptomatiques**, surtout chez la femme, a pu conduire à des essais de traitement de masse systématiques qui ne semblent pas raisonnables en raison des risques de générer des résistances aux antibiotiques.
- **Les réticences à consulter :** même en présence de symptômes, certaines personnes ne cherchent pas à se faire soigner, par ignorance, par gêne ou parce qu'elles se sentent coupables.
  D'autres finissent par consulter mais avec un retard préjudiciable.
- **La difficulté à avertir le conjoint ou le(s) partenaire(s) sexuel(s) :** il importe d'avertir le (la) ou les partenaires afin d'interrompre la chaîne de transmission des IST. Mais dans la pratique, les malades ont peur d'informer leurs partenaires ou ne mesurent pas l'importance de le faire.
- **La fréquence des rapports sexuels non consentis** en général mais augmentée lors des conflits armés dans les régions en instabilité politique ou dans les camps de réfugiés.

- **L'absence ou l'inaccessibilité des services anti-IST :** souvent, il n'y a pas de service anti-IST dans la localité, ailleurs ils sont parfois difficiles d'accès, surtout pour les femmes et les jeunes, ou bien il n'y a pas d'intimité ni de confidentialité et les malades ont honte de consulter.
- **L'ignorance concernant les IST**, leurs causes, leurs symptômes, leurs conséquences éventuelles et les traitements s'observent dans toutes les classes sociales et dans toutes les tranches d'âge mais elle est plus fréquente chez les jeunes qui ont généralement la plus grande activité sexuelle.
- **Le traitement prescrit de qualité médiocre**, perpétuant l'infection et favorisant l'apparition de germes résistants : ainsi, pour les gonococcies, la résistance aux pénicillines se situe entre 30 et 80 % dans la plupart des PED ; la résistance à d'autres antibiotiques, tels que le cotrimoxazole, les cyclines, les quinolones ou la spectinomycine est également élevée. Ces résistances sont fréquentes aussi pour l'agent du chancre mou.

2.2. Possibilités de réponses

- **Encourager les comportements sexuels à moindre risque :** les instances gouvernementales et les organisations non gouvernementales (ONG) conçoivent et diffusent des messages indiquant comment réduire les risques. Elles doivent fournir des contraceptifs locaux protégeant à la fois contre la grossesse et l'infection, informer les gens sur le préservatif et les inciter à l'utiliser. Les programmes scolaires et communautaires devraient offrir une éducation sexuelle aux adolescents avant qu'ils ne deviennent sexuellement actifs.
- **Inciter les malades à se faire soigner :** les autorités sanitaires doivent concevoir des messages et les diffuser par divers canaux pour inciter les personnes qui ont des symptômes de IST ou qui craignent d'être contaminées à se faire soigner sans tarder.
- **Intégrer la prévention et la prise en charge des IST dans les soins de santé primaires :** il faudrait intégrer les prestations anti-IST dans les autres services de santé (centres de santé maternelle et infantile, services de planification familiale).
- Assurer une prise en charge intégrale des IST qui comprend plusieurs étapes :
  - identifier le syndrome par approche algorithmique ;
  - rendre les médicaments efficaces disponibles dans les lieux de consultation ou de soin pour les personnes atteintes de IST, y compris dans le secteur privé. Les autorités sanitaires doivent impérativement procéder à une surveillance régulière pour déceler toute résistance aux médicaments anti-IST, en créant au moins un laboratoire de référence dans chaque capitale. Les programmes pourront ainsi adapter leurs protocoles thérapeutiques en conséquence ;
  - éduquer le malade : il faut insister pour qu'il suive l'intégralité du traitement. Autant que possible, la dose unique doit être privilégiée pour des raisons épidémiologiques. L'abstinence ou les rapports protégés sont recommandés plusieurs jours de manière à éviter la transmission à partir des malades encore contagieux ;
  - effectuer un suivi du malade après traitement pour lui remettre les résultats des examens réalisés le cas échéant et vérifier que le traitement a été efficace ;
  - distribuer des préservatifs : les autorités sanitaires doivent veiller à ce que les services de santé et autres points de distribution au sein de la communauté soient dotés de préservatifs de qualité en quantité suffisante. La commercialisation à but social est un autre moyen d'élargir l'accès aux préservatifs ;
  - expliquer pourquoi le partenaire doit être averti et soigné : contacter les partenaires des personnes ayant une IST, les convaincre de consulter et les soigner rapidement et efficacement sont des points essentiels de tout programme de lutte tout en tenant compte des facteurs sociaux et culturels. C'est un point capital en raison du danger majeur des cas asymptomatiques ;
  - promouvoir la prévention en informant et en délivrant, en fonction du patient, de ses antécédents et de ses comportements sexuels, la prophylaxie pré exposition (PreP) et la vaccination contre l' hépatite B, l' hépatite A et les infections par HPV.

Site web recommandé (accès libre) pour ce chapitre :

OMS IST général : www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/

Écoulement urétral chez l'homme

1. Manifestations cliniques

L'urétrite ou inflammation de l'urètre chez l'homme se traduit par l'association d'un écoulement urétral et de brûlures urétrales et mictionnelles apparaissant quelques jours à quelques semaines après un rapport sexuel infectant. Une incubation courte avec des manifestations cliniques bruyantes (pus jaune-blanchâtre et douleurs urétrales) évoque une gonococcie alors qu'une incubation plus longue associée à un écoulement plus discret translucide est évocateur d'une urétrite non gonococcique. Toutefois, les associations de germes sont fréquentes et cette distinction n'a guère de portée pratique. C'est une urgence compte tenu du risque de contagiosité et des complications possibles.

2. Étiologies

Les causes les plus fréquentes sont *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*. Les causes plus rares sont *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex*, *Candida albicans* et le CMV.

Il existe des causes non infectieuses.

3. Urétrite à gonocoques

3.1. Physiopathologie

Ces diplocoques Gram négatif se développent dans l'épithélium de l'urètre auquel ils adhèrent par leurs pilis. Ils peuvent gagner les glandes de Cowper, de Littré et de Tyson, la prostate, les vésicules séminales et les épididymes. La destruction en plaques de l'épithélium entraîne la production typique d'un écoulement purulent et des douleurs mictionnelles. En l'absence de traitement, la réaction inflammatoire aboutit à des rétrécissements fibreux de l'urètre. Les gonocoques sont hautement infectieux et un petit nombre d'hommes sont porteurs asymptomatiques. La virulence, le site d'infection, les signes cliniques et la sensibilité aux antibiotiques varient selon les souches.

La résistance bactérienne du gonocoque est de plus en plus préoccupante, en particulier depuis 2010.

La baisse de la sensibilité aux pénicillines par mutation chromosomique des PLP 1 et 2 et plasmidique transférable devient de plus en plus fréquente (entre 30 et 50 %). On évalue à plus de 70 % la résistance aux tétracyclines. L'utilisation large des fluoroquinolones en ville a conduit à une augmentation des taux de résistance entre 1990 et 2010 à un niveau très disparate entre les pays en voie de développement et les pays dits développés. Depuis 2010 est décrite une résistance à la ceftriaxone secondaire à l'utilisation du cefixime oral dans cette indication.

Dès lors un antibiogramme devra être réalisé pour toute urétrite à gonocoque.

La transmission se fait par voie sexuelle. Les groupes à risque sont ceux habituels des infections sexuellement transmissibles (IST). La gonococcie n'est pas immunisante. Les risques sont les complications aiguës et chroniques, les séquelles fibreuses (rétrécissement urétral, stérilité) et la dissémination hématogène (arthrites).

3.2. Signes cliniques

L'incubation est courte : 4 à 6 jours. Le premier signe est l'irritation du méat urinaire, suivi de brûlures mictionnelles (« chaude pisse ») et d'un écoulement trouble puis franchement purulent, visible spontanément au méat (« goutte matinale ») ou après expression urétrale (photo 1). Des filaments purulents peuvent se voir dans les urines lors du premier temps de la miction à l'épreuve des deux verres. Une hématurie terminale, une balanite, un œdème du prépuce et des adénopathies inguinales sensibles sont rares. Il n'y a pas de fièvre en l'absence de dissémination septicémique.

Photo 1. Écoulement purulent urétral gonococcique (Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)

On recherche systématiquement et on prélève d'autres localisations gonococciques qui peuvent être isolées ou associées à l'urétrite :

- conjonctivite : par auto-inoculation à partir de l'urétrite : œdème, photophobie, sécrétions purulentes ;
- pharyngite : la contamination se fait par fellation ou cunnilingus. Elle est souvent asymptomatique ou marquée par une angine banale. Cette localisation est une cause non négligeable de contagion ;
- proctite : asymptomatique ou marquée par un ténesme, des épreintes ou un suintement anal. En rectoscopie, la muqueuse est congestive, parfois recouverte de muco-pus qui est prélevé. Un petit nombre de cas sont asymptomatiques et découverts à l'occasion d'un dépistage chez des sujets contact.

3.3. Complications

- Rétrécissement urétral marqué par une dysurie, la faiblesse du jet mictionnel ou une complication ; il peut survenir des mois ou des années après l'urétrite aiguë. Il est objectivé par l'urétrographie ou l'urétroscopie et siège surtout au niveau du méat ou de l'urètre bulbaire (photo 2). Des dilatations traumatiques par bougies et des infections iatrogènes aggravent le rétrécissement. Ses complications sont l'infection urinaire, la rétention vésicale, les fistules pelviennes, l'hydronéphrose, les pyélonéphrites et l'HTA.

Photo 2. Sténose urétrale et fistule post-gonococcique (urétrographie)

- Prostatites : la prostatite aiguë est observée au décours des urétrites trop tardivement traitées. La prostatite chronique est rarement due aux gonocoques.
- L'atteinte épidydimaire bilatérale est une cause de stérilité masculine.

- La dissémination systémique survient dans moins de 5 % des cas : fièvre, lésions cutanées (macules, vésicules, pustules, lésions hémorragiques) et arthrites (polyarthrite puis mono- ou biarthrites purulentes touchant volontiers les genoux) sont évocatrices. On recherche les gonocoques par hémocultures, dans le pus des pustules ou dans le liquide articulaire, inflammatoire et riche en polynucléaires.
- Périhépatite (syndrome de Fitz-Hugh-Curtis) : rare chez l'homme, elle se traduit par des douleurs de l'hypochondre droit et, en laparoscopie, par des adhérences périhépatiques en « cordes de violon ».

4. Urétrites non gonococciques

Il s'agit surtout d'urétrites subaiguës marquées par un écoulement urétral clair, peu de brûlures mictionnelles ou une « goutte matinale ». Elles sont principalement dues à *Chlamydia trachomatis*. Elles entrainent les mêmes complications que les urétrites gonococciques. Sinon, l'infection est latente, découverte à l'occasion d'une complication ou d'un dépistage. *Mycoplasma genitalium* est une bactérie intracellulaite dont le pouvoir pathogène est discuté chez l'homme mais qui pourrait être source de morbidité chez la femme. Il faut le suspecter lors des urétrites récidivantes (il serait responsable de 10 à 20 % des cas). Les recommandations actuelles sont de ne pas le rechercher systématiquement mais seulement lors d'une urétrite récidivante non gonococcique. Il faudrait dans ce cadre réaliser une culture avec recherche de la résistance aux macrolides.

Neisseria gonorrhoeae, *Chlamydia trachomatis* et *Mycoplasma genitalium* sont responsables de plus de 90 % des urétrites chez l'homme.

5. Diagnostic biologique

Un prélèvement bactériologique doit être fait dès que le patient se plaint de signes d'urétrite. On cible les localisations ano-rectales et pharyngées surtout chez les HSH pour lesquels les 3 sites seront prélevés. L'objectif de ce prélèvement est de confirmer le diagnostic et de réaliser un antibiogramme. La méthode de référence est de réaliser deux PCR CT/NG, une sur un premier jet d'urine et l'autre sur l'écoulement urétral. Cette méthode permet d'identifier le micro-organisme responsable de l'écoulement urétral et les infections concomitantes par l'étude du premier jet d'urine.

Un prélèvement bactériologique de l'écoulement est réalisé pour l'examen direct (plus de 5 leucocytes par champ au grossissement de 100), sensible et spécifique chez l'homme (photo 3) ainsi que pour pour la culture et l'antibiogramme. L'examen direct mène devant l'absence de polynucléaires à rechercher des filaments mycéliens, voire des *Trichomonas vaginalis* (photo 4) ou oriente vers une cause non infectieuse.

Photo 3. Gonocoques à l'examen direct du prélèvement urétral

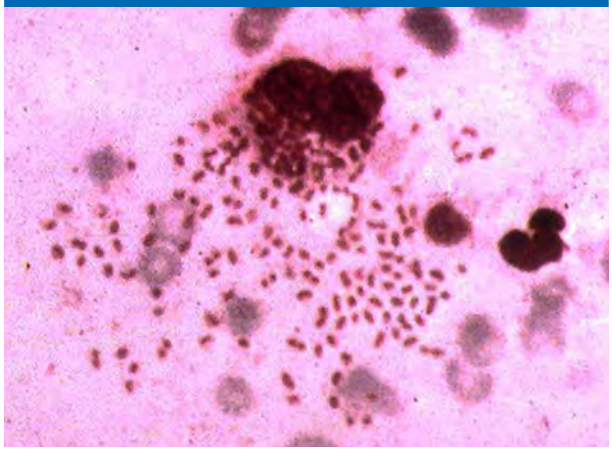
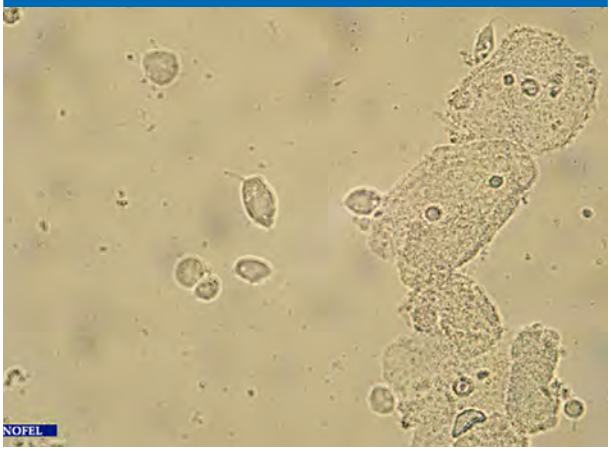


Photo 4. *Trichomonas vaginalis* à l'examen direct
(O. Eloy, Parasitologie, Versailles)

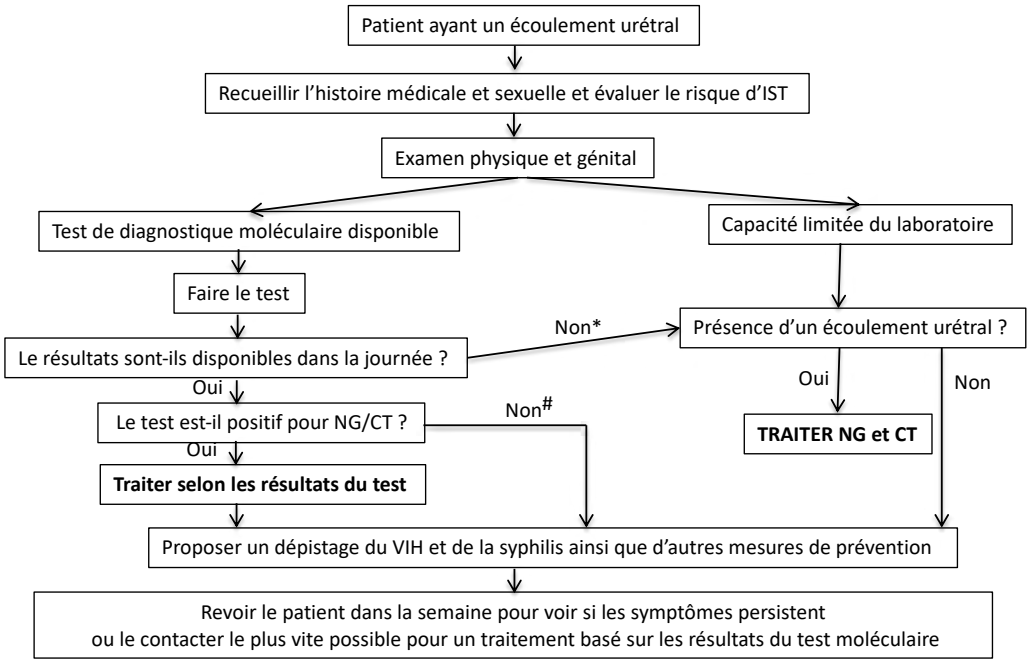


6. Traitement

6.1. Schémas de prise en charge

Au niveau 1, les signes cliniques orientent vers un traitement présomptif (figures 1 et 2). Aux niveaux 2 et 3, les prélèvements microbiologiques permettent un traitement étiologique.

Figure 1. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'un écoulement urétral chez l'homme
(d'après OMS, Lignes directrices pour la prise en charge des IST symptomatiques, Juillet 2021)



NG : *N. gonorrhoeæ* CT : *C. trachomatis*
*Si le test moléculaire a été fait mais que les résultats ne sont pas disponibles le jour même, modifier le traitement syndromique prescrit en tenant compte des résultats de ce test quand ils seront disponibles.
Si le test est négatif mais qu'il existe un écoulement urétral, traiter comme pour une urétrite non due à des gonocoques ou des Chlamydiæ (urétrite à *M. genitalium*, *T. vaginalis* ou *Herpes simplex*).

6.2. Traitement antibiotique

6.2.1. Le traitement antibiotique probabiliste (syndromique) doit être mis en œuvre immédiatement.

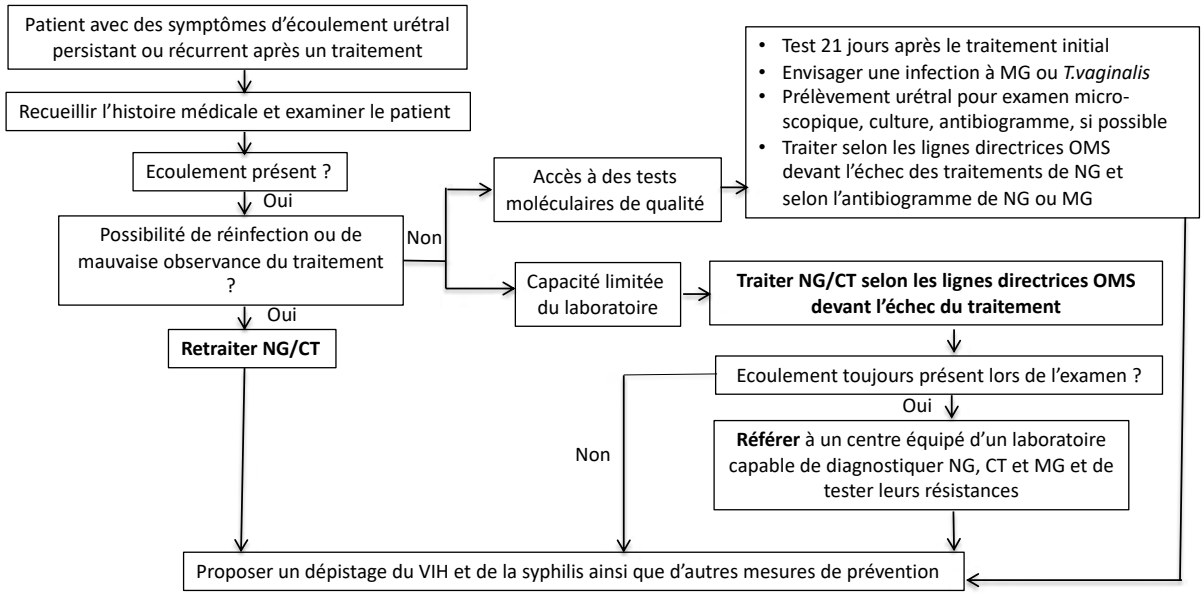
Le schéma recommandé est le suivant, associant systématiquement le traitement anti gonococcique et anti-Chlamydiæ :

- traitement anti gonococcique (privilégier les monodoses) : ceftriaxone : 1 g en une seule injection IV ou IM ; si contre-indication des bêta-lactamines, spectinomycine : 2 g en une seule injection IM, gentamicine IM : 240 mg ou azithromycine PO : prise unique de 2 g ; le cefixime PO (400 mg en prise unique) est utilisé uniquement après antibiogramme ;
- associé à un traitement anti-Chlamydiae : azithromycine : 1 g PO x 2 ou doxycycline PO : 200 mg/j en 2 prises/j pendant 7 jours.

6.2.2. Urétrite à *Mycoplasma genitalium*

- doxycycline PO : 200 mg/j pendant 7 jours puis azithromycine PO : dose de charge de 1 g puis 500 mg/j durant 4 jours ;
- moxifloxacine PO.

Figure 2. Prise en charge d'un écoulement urétral persistant ou récurrent chez l'homme
(d'après OMS, Lignes directrices pour la prise en charge des IST symptomatiques, Juillet 2021)



NG : *N.gonorrhoeæ* CT : *C.trachomatis* MG : *Mycoplasma genitalium*

6.2.3. Urétrite à *Trichomonas vaginalis*

- tinidazole PO : 4 comprimés de 500 mg en prise unique ;
- métronidazole PO : 2 g en prise unique.

Dans tous les cas il faut traiter aussi les partenaires et contrôler la guérison.

7. Prévention

Voir le chapitre « Épidémiologie des IST ».

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Lignes directrices pour la prise en charge des IST symptomatiques. OMS. Juillet 2021.

https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168

Écoulement vaginal

L'écoulement vaginal est défini comme un écoulement anormal par sa couleur, son odeur et/ou son abondance (leucorrhée). Il est parfois accompagné de prurit, d'œdème, de dysurie, de douleurs abdominales basses ou lombaires. L'écoulement vaginal est une des causes les plus fréquentes de consultation des femmes pour suspicion d'IST. Le challenge pour le clinicien est donc de déterminer quel en est l'étiologie alors que de nombreuses causes infectieuses et non infectieuses peuvent en être responsables.

Les écoulements vaginaux ne sont pas toujours anormaux ou indicateurs d'une IST ; un portage asymptomatique d'IST est possible ; enfin, la notion d'écoulement vaginal anormal peut être différente selon les communautés. Ainsi, ce symptôme étant peu sensible et peu spécifique pour le diagnostic des IST, l'arbre décisionnel qui en découle a souvent des valeurs diagnostiques décevantes, d'où le nombre important de variantes d'arbres décisionnels proposés.

1. Diagnostic

Les principales causes d'écoulement vaginal sont (tableau 1) :
- soit les vaginites due à *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* ;
- soit les cervicites où on retrouve principalement *N. gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*, moins fréquemment associées à un écoulement vaginal.

Tableau 1. Diagnostic de la vaginose et de la cervicite

	Vaginose			Cervicite	
Que suspecter ?	Trichomonose à *Trichonomas vaginalis*	Candidose (*C. albicans* > *C. glabrata*)	Vaginose bactérienne	Chlamydiose à *Chlamydia trachomatis*	Gonococcie à *Neisseiria gonorrhoeæ*
A savoir		N'est pas une IST	N'est pas une IST Enfance Facteur de risque d'infection par le VIH Dysbiose avec prolifération de cocobacilles et absence de lactobacilles	Facteurs de risques : - Moins de 21 ans - Plusieurs partenaires dans les 3 derniers mois - Nouveau partenaire dans les 3 derniers mois - Partenaire avec une IST - Erosion du col	
Symptômes	Prurit Ecoulement jaunâtre purulent	Prurit, érythème Brûlure Écoulement grumeleux	Ecoulement blanchâtre, modéré, malodorant	Souvent asymptomatique Parfois dyspareunie, dysurie, douleur abdominale	
Examen clinique	Écoulement jaunâtre, verdâtre Erythème des organes génitaux externes Col avec hémorragie punctiforme type framboisé	Vulve érythémateuse excoriée, œdématiée Rhagades Petites pustules en périphérie, aspect rouge suintant Col sain	Ecoulement en regard de la fourchette postérieure Col normal mais écoulement adhérent Odeur de « poisson avarié »	Ecoulement vaginal Col érythémateux Col érodé, friable, saignant facilement	

Tableau 1. Diagnostic de la vaginose et de la cervicite					
Examen direct	Écouvillonnage dans le cul de sac postérieur Visualisation des *T. vaginalis* mobiles (photo 2)	Colonies arrondies ou ovalaire. Filaments si *Candida albicans*	Addition de KOH qui majore l'odeur. « Clue cells » (cellules épithéliales kératinisées) qui portent des cocobacilles avec cytoplasme granuleux (photo 3)	Mauvaise valeur diagnostique pour les diplocoques intracellulaires	
PCR	Par écouvillon sur le col et l'écoulement			Le plus utilisé pour col et écoulement	
Culture	Peu utilisée	Sur milieu de Sabouraud		Positive mais milieu exigeant	

Photo 1. Candidose vulvaire (CMIT)

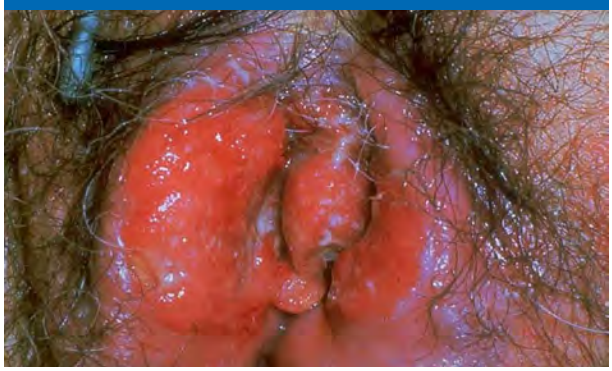


Photo 2. *Trichomona vaginalis*
(Parasitologie. CHU de Poitiers)

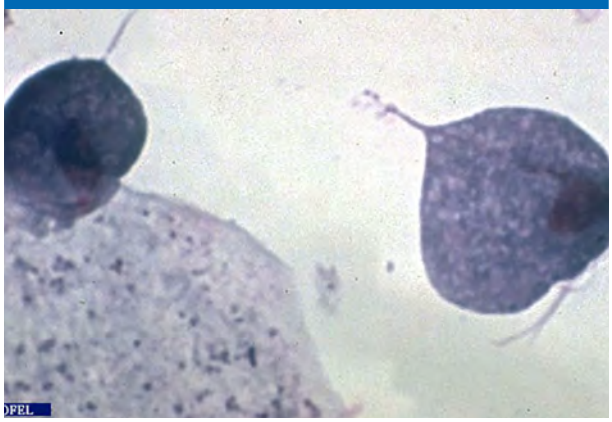
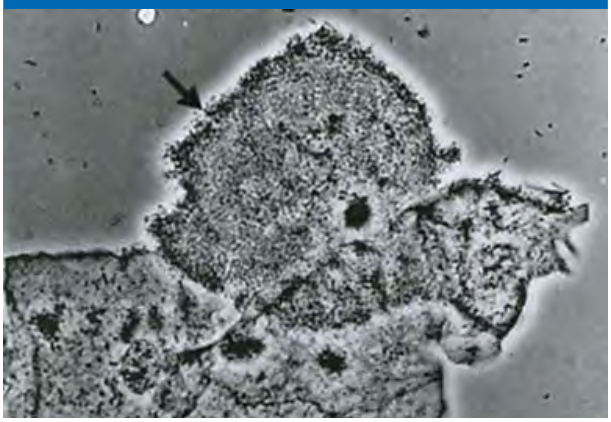


Photo 3. Gardnarellose : cellules épithéliales normales et « clue cell » (flèche)



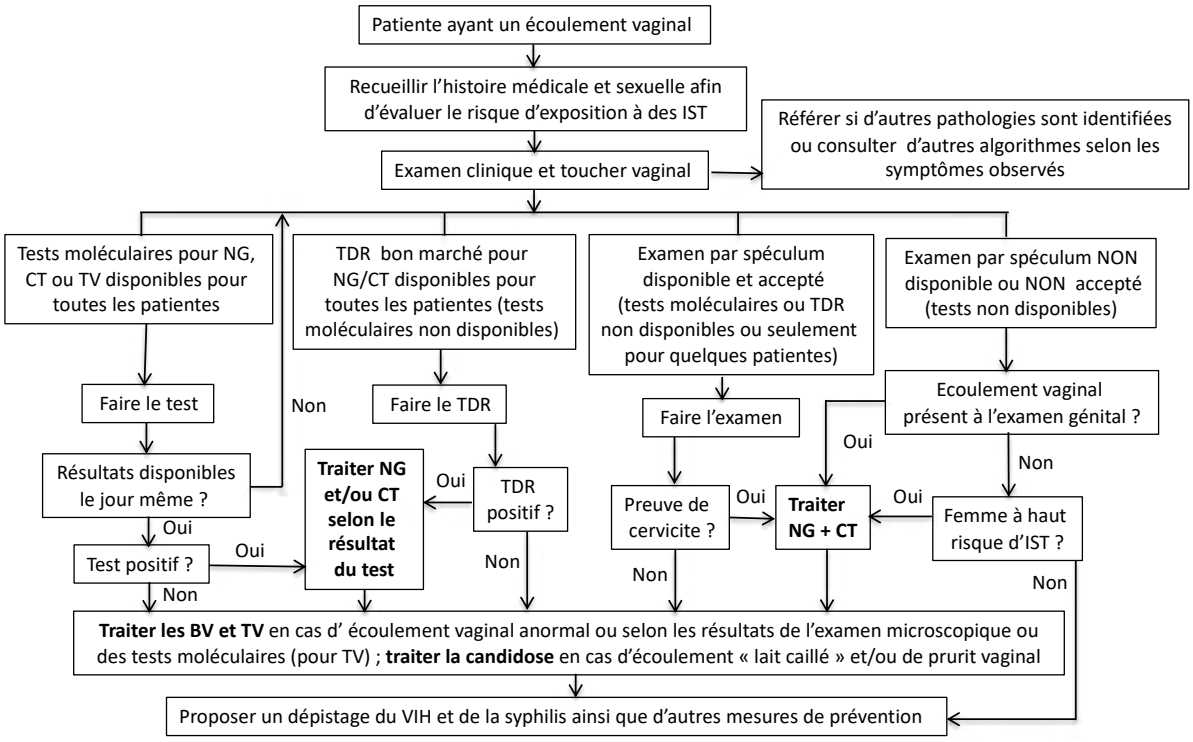
Selon les moyens disponibles l'approche sera syndromique, associée à la réalisation de quelques examens complémentaires selon le plateau technique (figure 1).

2. Traitement

La prise en charge est orientée par les symptômes et, selon le niveau, par l'examen au speculum, au microscope et s'ils sont disponibles par les tests moléculaires et les tests de diagnostic rapide (TDR/POC) (figure 1). Pour le traitement de la gonococcie et de la chlamydiose, voir le chapitre « Écoulement urétral chez l'homme ».

- **Infections à *Trichomonas vaginalis* :**
  - métronidazole, 2 g en une dose unique par voie orale (contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse) ;
  - tinidazole, 2 g par voie orale en une dose unique (contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse).
- **Vaginose bactérienne :** métronidazole par voie orale, 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours (à partir du deuxième trimestre de grossesse, 250 mg trois fois par jour pendant 7 jours).
- **Candidose :**
  - nystatine, 100 000 - 1 000 000 UI par voie intravaginale, une fois par jour pendant 14 jours ;
  - miconazole ou clotrimazole, 200 mg par voie intravaginale, une fois par jour pendant 7 jours ;
  - clotrimazole, 500 mg par voie intravaginale, en 1 seule prise ;
  - fluconazole, 150 mg par voie orale, en 1 seule prise.

Figure 1. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'un écoulement vaginal



NG : *N. gonorrhoeæ* CT : *C. trachomatis* TV : *Trichomonas vaginalis* BV : bactériose vaginale TDR : test de diagnostic rapide

Sites web recommandés (accès libre) pour ce chapitre :

Voir le chapitre « Épidémiologie des IST »

Lignes directrices pour la prise en charge des IST symptomatiques. OMS. Juillet 2021 :

https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168

Ulcérations génitales

1. Épidémiologie (Voir le chapitre « Épidémiologie des IST »).

2. Manifestations cliniques

L'ulcération génitale se définit comme une perte de substance au niveau des zones muqueuses ou cutanées des organes génitaux.

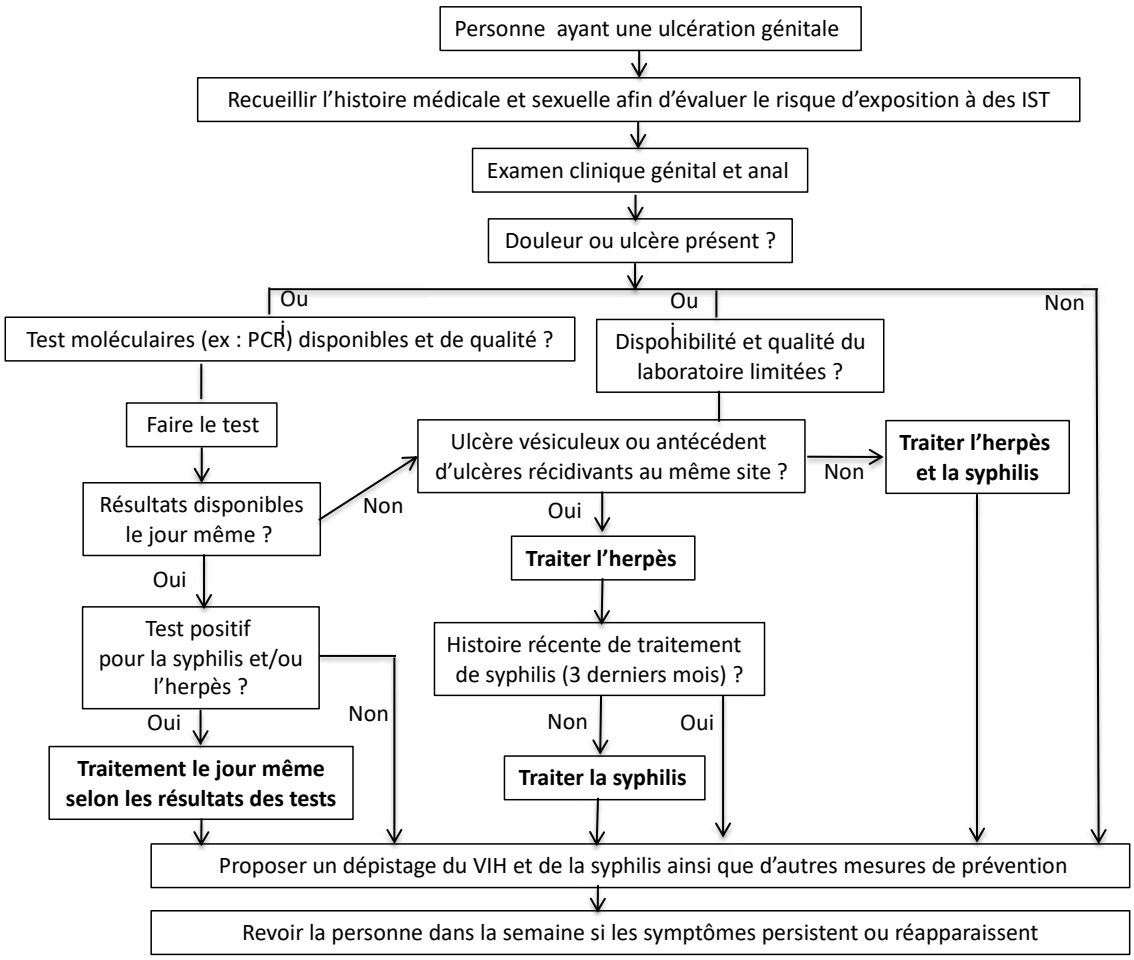
Le tableau 1 indique les différentes manifestations cliniques suivant l'étiologie.

Tableau 1. Manifestations cliniques des principales ulcérations génitales

	Syphilis	Donovanose	Chancre mou	Lymphogranulome vénérien	Herpès
Incubation	2-4 semaines	1-4 semaines	1-14 jours	3 jours-6 semaines	2-7 jours
Lésion primaire	Papule	Papule	Papule ou pustule	Papule, pustule ou vésicule	Vésicule
Nombre	Souvent unique	Variable	Multiple souvent	Multiple souvent	Multiple
Base	Non purulente	Rouge et rugueuse	Purulente	Variable	Séreuse, érythémateuse
Induration	Ferme	Ferme	Molle	Ferme parfois	Aucune
Douleur	Non	Rare	Sensible	Variable	Habituelle
Adénopathies	Fermes uni- ou bilatérales	Pseudo adénopathie	Peut suppurer unilatéral	Peut suppurer unilatéral	Ferme bilatéral souvent
Micro-organismes	*Treponema pallidum*	*Klebsiella granulomatis*	*Hæmophilus ducreyi*	Sérotypes L1, L2 et L3 de *Chlamydia trachomatis*	HSV 1 HSV 2

Au niveau 1, l'orientation selon les signes cliniques permet un traitement présomptif, sinon le patient est adressé aux niveaux supérieurs (2 et 3) pour un traitement étiologique guidé par les prélèvements microbiologiques (figure 1).

Figure 1. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'une ulcération génitale
(d'après OMS, Lignes directrices pour la prise en charge des IST symptomatiques, Juillet 2021)



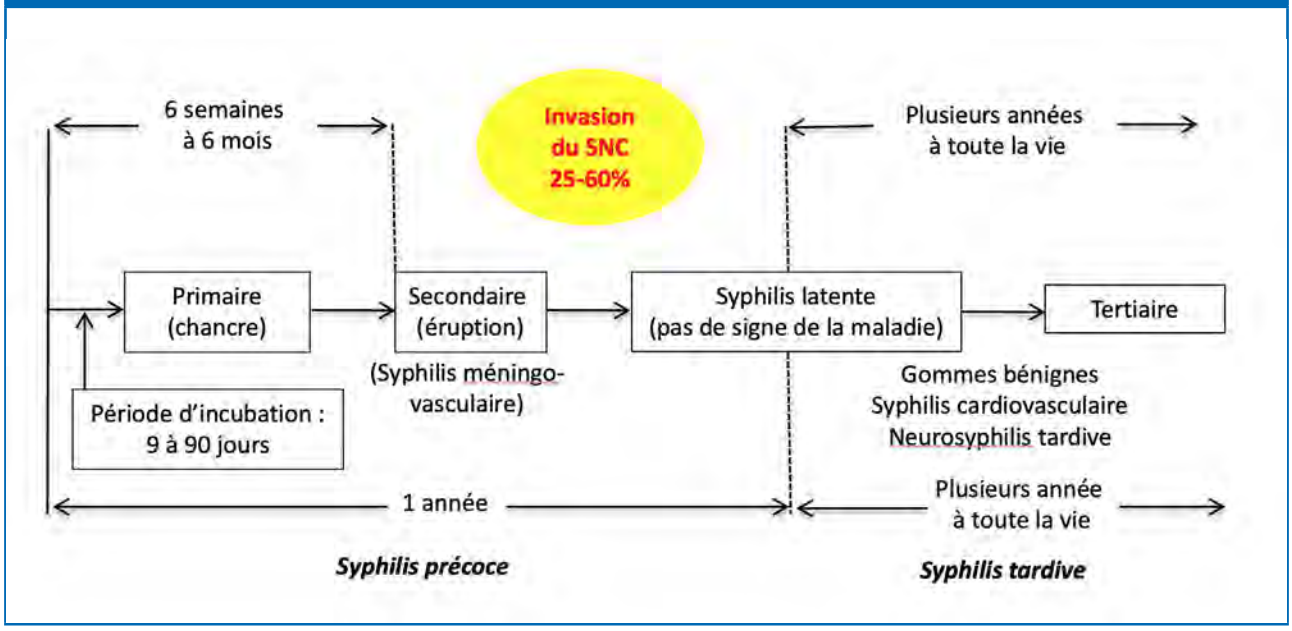
3. Étiologies

3.1. Syphilis

La syphilis est encore aujourd'hui un problème mondial puisqu'on estime à entre 6 et 10 millions le nombre de nouveaux cas d'infection par an. Les femmes enceintes peuvent transmettre l'infection à l'enfant (syphilis congénitale) avec des effets graves dans une proportion de 50 à 80 % des cas. Or, il existe des mesures simples et peu onéreuses de dépistage et de traitement. L'éradication de la syphilis fait partie des priorités de l'OMS. Elle est due à un spirochète : *Treponema pallidum*, bactérie mobile non cultivable dont le réservoir est humain. C'est une maladie strictement humaine. *T. pallidum* est fragile et rapidement détruit s'il n'y a pas d'humidité. Il est très sensible aux antiseptiques dont le savon. Après pénétration par les muqueuses génitales, les tréponèmes gagnent immédiatement tout l'organisme. La syphilis est classée cliniquement en phase primaire (chancre) puis secondaire (éruptions cutanées, syphilides avec possibilité d'une atteinte oculaire ou cérébrale) puis il existe une phase de latence (pas de lésion) suivie de lésions viscérales (aortite, gommes, neurosyphilis) lors de la syphilis tertiaire.

Chronologiquement cette évolution permet un classement en syphilis précoce ou tardive : la séparation entre «précoce» (I : primaire, II : secondaire et latente précoce) et «tardive» (latente tardive et tertiaire) se fait à 1 AN et conditionne à la fois les indications de la ponction lombaire et la durée du traitement (figure 2).

Figure 2. Evolution clinique et chronologique de la syphilis
(d'après le CNR syphilis)



3.1.1. Transmission

- Vénérienne par un chancre génital ;
- par transfusion de sang d'un patient atteint de syphilis primo-secondaire ou en période d'incubation : il n'y a donc pas de chancre ;
- transplacentaire : syphilis congénitale.

3.1.2. Diagnostic

Il dépend du stade de la syphilis qui est évalué par la clinique.

Au stade primaire, c'est l'examen clinique qui identifie le chancre. L'examen microscopique au fond noir (photo 2), de moins en moins pratiqué, reste sensible et spécifique. De plus en plus sont pratiquées des PCR de la syphilis par écouvillonnage des lésions ulcérées, plus sensibles que l'examen au fond noir. Le prélèvement permet en outre de rechercher d'autres étiologies en cas de doute. A ce stade, la sérologie peut être mise en défaut (dissociée ou faiblement positive).

A partir de la phase secondaire c'est la sérologie qui guide le diagnostic : depuis 2018, on utilise deux types de tests, essentiellement :

- les tests tréponémiques (détectant des anticorps spécifiques des tréponèmes et assurent le diagnostic d'une tréponématose) : TPHA (hemagglutination essay), TPPA (particule agglutination essay), TPLA (latex agglutination essay), et plus rarement le FtA Abs (fluorescent treponemal antibody absorption test) ;

- les tests non tréponémiques (non spécifiques de la tréponématose et signant le caractère actif d'une tréponématose) : VDRL (veneral disease research laboratory) ou RPR (rapid plasma reagin) plus stable (tableau 2).

En zone d'endémie de tréponématoses endémiques (non vénériennes) comme le pian, le béjel ou la pinta, un antécédent de ces maladies, en particulier durant l'enfance, peu faire diagnostiquer à tort une syhilis (en particulier latente) du fait de la persistance d'anticorps au décours de ces maladies (ex : TPHA positif et VDRL négatif) d'où l'intérêt de l'interrogatoire, de l'examen clinique et de l'interprétation des tests sérologiques devant toute suspicion de syphilis (voir le chapitre «Tréponématoses endémique»).

Tableau 2. Tests sérologiques tréponémiques			
Antigène	**Cardiolipidique**	**Tréponémique**	
Test	**VDRL/RPR**	**TPHA**	**FTA**
Méthode	Floculation	Hémagglutination	Immunofluorescence
Spécificité	±	+	+
Dépistage	+		
Confirmation		+	+
Coût	-	+	+
Phénomène de zone	+	-	-
Délais de positivité après le contage	J10-J20	J10	J5

L'algorithme du diagnostic sérologique a changé récemment dans certains pays. Depuis 2015, la Haute Autorité de Santé française recommande de réaliser un test tréponémique pour le dépistage qui, s'il s'avère positif, sera complété par un test non tréponémique.
Avec cet algorithme, l'erreur possible est les faux négatifs lié au phénomène prozone (TPHA + mais RPR/VDRL négatif secondaire à une saturation des antigènes).

3.1.3. Syphilis primaire (phase précoce)

Après une incubation de 2 à 4 semaines (9-90 jours), apparaît un chancre classiquement indolore sur les organes génitaux (photo 1), l'anus (ou le pharynx) avec des adénopathies satellites, évoluant spontanément vers la guérison en 3 semaines. L'induration et les adénopathies peuvent persister environ un mois après la cicatrisation. Le diagnostic se fait par prélèvement et examen direct (photo 2). La sérologie est négative les 10 premiers jours puis le TPHA se positive en premier, suivi du VDRL vers le 20-30e jour.

Photo 1. Chancre de syphilis primaire du prépuce

Photo 2. *Treponema pallidum* à l'examen direct
(CMIT)

Traitement : benzathine pénicilline, 2,4 millions d'UI (MU) par voie intramusculaire en une seule fois ; en cas d'allergie et en l'absence de grossesse : doxycycline, 100 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 15 jours ; en cas d'allergie et de grossesse : érythromycine, 500 mg 4 fois par jour pendant 15 jours (résistance en augmentation).

Surveillance de la sérologie : négativation habituelle du VDRL et diminution du titre d'anticorps du TPHA qui peut rester indéfiniment faiblement positif (« cicatrice sérologique »).

3.1.4. Syphilis secondaire (phase précoce)

La syphilis est nommée secondaire lorsque les manifestations cliniques sont constatées et que l'on est en mesure de dater la contagion soit par l'anamnèse soit par la présentation d'un test TPHA négatif datant de moins d'un an alors que les tests tréponémiques et non tréponémiques actuels sont positifs. En l'absence de traitement correct du chancre primaire, elle survient dans les 2 mois à 4 ans après le contage. Ce stade dure 2 à 6 semaines. C'est une phase de dissémination septicémique.

On peut trouver :
- une roséole maculaire, peu visible sur peau noire, intéressant le tronc, elle disparaît en 1 à 2 mois, sans séquelles sauf au niveau du cou (« collier de Vénus ») ;
- des petites adénopathies diffuses et indolores ne suppurant pas ;
- un syndrome grippal ;
- une alopécie en clairière ;
- des plaques muqueuses : érosions contagieuses des organes génitaux et de la bouche (photo 3) ;
- des syphilides papulo-squameuses : papules cuivrées infiltrées palmo-plantaires (photo 4) ;
- et une atteinte neurologique précoce avec la méningite, l'atteinte des paires crâniennes, la syphilis vasculaire cérébrale, l'atteinte ophtalmique (ophtalmo syphilis).

Photo 3. Plaques muqueuses (« plaques fauchées »)

Photo 4. Syphilides palmaires

Traitement : benzathine pénicilline IM : 1 injection de 2,4 MU ou (allergie à la pénicilline) doxycycline PO : 100mg 2 fois par jour pendant 14 jours.

Il est nécessaire de dépister et de traiter le/les partenaire(s) sexuel(s), ainsi que les autres IST avec sérologie VIH chez le malade et le/les partenaire(s).

La surveillance de la sérologie montrera une négativation habituelle du VDRL et une diminution du titre d'anticorps du TPHA qui peut rester indéfiniment faiblement positif (« cicatrice sérologique »). Une remontée des titres d'anticorps et une repositivation du VDRL traduit une réinfection.

3.1.5. Syphilis tertiaire, hors neurosyphilis (phase tardive)

En l'absence de traitement d'une syphilis primo-secondaire elle survient, dans les 2 à 10 ans après le chancre et jusqu'à 30 ans après. Elle est caractérisée par des manifestations viscérales. On peut trouver :

- des gommes : nodules de la peau (photo 5) et de l'os (photo 6) se nécrosant ;
- une aortite syphilitique avec valvulopathie aortique et anévrisme de la crosse ;
- l'atteinte neurologique tardive avec :
  - des gommes cérébrales,
  - une aréflexie pupillaire à la lumière alors que le réflexe d'accommodation convergence est conservé (signe d'Argyll Robertson),

- un tabès : ataxie proprioceptive par atteinte des cordons postérieurs de la moelle avec un risque d'arthropathie tabétique (photo 7),
  - une méningite chronique lymphocytaire,
  - une démence : la classique « paralysie générale ».

La sérologie est faiblement positive ou négative.

Photo 5. Gomme cutanée de syphilis tertiaire

Photo 6. Syphilis tertiaire osseuse (gommes)

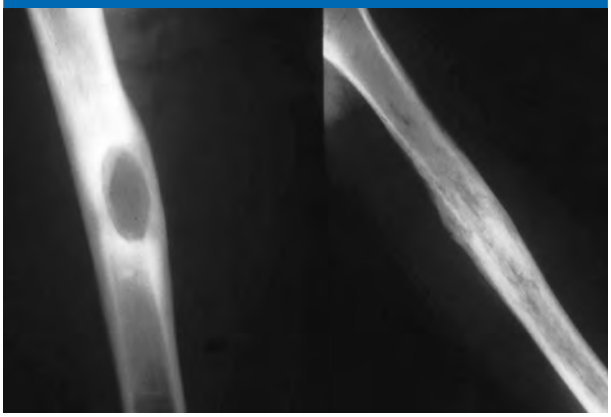


Photo 7. Arthropathie tabétique de la cheville

Traitement : 3 injections IM de 2.4 MU de benzathine benzyl pénicilline ou doxycycline PO : 100 mg x 2/j durant 28 jours.

3.1.6. Neurosyphilis

Les signes neurologiques sont à rechercher lors des phases précoces (secondaire et latente) et tardives (latente et tertiaire). Il faut réaliser une ponction lombaire en cas de :

- manifestation ophtalmologique, ORL, neurologique ;
- syphilis tertiaire active ;
- non réponse au traitement ;
- syphilis tardives chez les patient infectés par le VIH avec VDRL > 32 et CD4 < 350/mm³

Le diagnostic est avéré s'il y a une méningite avec à la PL > 5 leucocytes/microlitre, protéinorachie > 0,5 mg/mL et VDRL + et/ou PCR + dans le LCR.

Traitement : pénicilline G en perfusion IV : 3-4 MU toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours (Induction de tolérance si allergie) ou ceftriaxone 2 g/jour pendant 10 à 14 jours.

3.1.7. Syphilis latente : phase précoce ou tardive

Il faut confirmer le diagnostic de syphilis (analyse des sérologies, contexte….), s'assurer de l'absence de signes cliniques et de signes de gravité (OPH, ORL, neurologique…) et surtout déterminer l'ancienneté de cette syphilis : < 1 an = latente précoce, traitement de syphilis primaire, > 1 an = latente tardive, traitement de syphilis tertiaire.

3.1.8. Syphilis chez la femme enceinte

La syphilis congénitale est en augmentation ces 20 dernières années avec une fréquence importante en Afrique subsaharienne, en Amérique Latine, dans les pays de l'Océan Indien et dans les pays occidentaux chez les personnes défavorisées. La fréquence des formes graves est de 50 à 80 % avec un risque de mortinatalité, de prématurité et de syphilis néonatales (ictère, érosions muqueuses, périostite, troubles neuroméningés, anomalies dentaires). Le fœtus est contaminé durant la deuxième partie de grossesse, lors de la phase secondaire de la mère. La prise en charge est d'abord préventive :

- en dépistant chaque femme enceinte lors du diagnostic de grossesse et si possible en prénatal ;

- en traitant la mère infectée lors de la grossesse, dès la suspicion du diagnostic ;

- en surveillant durant la grossesse d'éventuelles malformations.

A la naissance, après examen clinique du nouveau-né, le dépistage est fait par Western Blot sur le sérum de l'enfant ainsi par PCR sur les prélèvements des lésions spécifiques et les muqueuses, permettant un diagnostic et un traitement rapide. La ponction lombaire est systématique.

Traitement : pénicilline G IV : 150 000

U/kg/j pendant 10 à 14 jours. Surveillance sérologique à 1, 3, 6, 12 mois et jusqu'à négativation des tests sérologiques (VDRL).

3.2. Chancre mou

Il est dû à un bacille Gram négatif auto-inoculable : *Haemophilus ducreyi*. En culture, les bactéries sont volontiers regroupées « en chaine de bicyclette ». Le chancre mou est responsable d'ulcérations nécrotiques douloureuses des organes génitaux et d'adénopathies inguinales inflammatoires. La contamination est sexuelle, souvent à partir de prostituées en milieu défavorisé. Il atteint plus souvent les non-circoncis. Très fréquent, il représente 60 % des ulcérations génitales dans certains pays d'Afrique.

3.2.1. Clinique

L'incubation est courte : 1 à 14 jours. L'ulcération fait suite à une papule ou à une pustule et siège par ordre de fréquence sur le prépuce (rosette), près du frein, au niveau du sillon balano-préputial, sur le gland ou le fourreau. Elle est le plus souvent unique, parfois multiple par auto-inoculation. L'ulcère est arrondi, creusant, à bords surélevés, à fond sale et granuleux, douloureux. Il n'y a pas d'induration. Les ganglions inguinaux, uni- ou bilatéraux, sont hypertrophiés et douloureux dans la moitié des cas. Il n'y a pas de diffusion extra-génitale. Le bubon se fistulise en un seul point en général (photo 8). La maladie n'est pas immunisante.

Photo 8. Chancres mous avec bubon fistulisé

3.2.2. Complications

Des surinfections (fusospirochètes, *Bacteroides* sp.) sont possibles. Une extension de l'ulcère au scrotum, au périnée, avec mutilation de la verge, et suppuration et fistulisation des adénites peuvent survenir. Les ulcères extensifs sans adénopathie se voient surtout au cours du SIDA.

3.2.3. Diagnostic

L'association du chancre mou et de la syphilis est fréquente. Le prélèvement est fait par grattage des berges de l'ulcère après lavage au sérum salé. L'identification d'*H. ducreyi* par la coloration de Gram est rendue difficile par la présence de nombreux contaminants. *H. ducreyi* est intraleucocytaire et a une coloration bipolaire. La PCR n'est disponible que dans des centres spécialisées et rarement réalisable dans les pays de forte endémie. La culture est difficile mais permet un diagnostic de certitude et le dépistage d'une éventuelle résistance aux ß-lactamines. La biopsie permet d'identifier *H. ducreyi* dans la partie superficielle de la nécrose. Aucune sérologie n'est disponible.

3.2.4. Traitement

- Ceftriaxone, 500 mg par voie intramusculaire en 1 dose unique ;
- ou ciprofloxacine, 500 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 3 jours ;
- ponction itérative du bubon si nécessaire et repos au lit ;
- la chirurgie est à proscrire.

3.3. Lymphogranulomatose vénérienne (maladie de Nicolas Favre)

Elle est due aux sérotypes L1, L2 et L3 de *Chlamydia trachomatis* qui ont un tropisme pour les macrophages des ganglions lymphatiques.

3.3.1. Clinique

L'incubation varie de 4 à 28 jours. La maladie débute, soit par un syndrome infectieux isolé, soit par une ulcération génitale. Celle-ci fait suite à une vésicule. Elle est de petite taille (5/6 mm), plane, indolore, non indurée, le plus souvent unique, siégeant surtout au niveau du sillon balano-préputial, souvent ignorée du malade et disparaissant en quelques jours. La principale manifestation est une inflammation ganglionnaire inguinale survenant 4 jours à 4 mois après l'ulcère génital. Plusieurs ganglions inguinaux sont hypertrophiés et sensibles. Ils s'entourent rapidement de périadénite et adhèrent à la peau. Certains bubons se fistulisent en « pomme d'arrosoir » contrairement au bubon du chancre mou (photo 9). Lorsqu'il est unique et de grande taille le bubon peut être séparé en deux par le ligament de Poupart, réalisant alors le signe de la « poulie de Greeblatt ». Une masse inguinale fistulisée se forme et peut suppurer durant des mois ou des années, aboutissant à des lymphœdèmes douloureux du scrotum et du pénis (pénis saxophone).

Photo 9. Lymphogranulomatose vénérienne de l'aine fistulisée

L'atteinte ano-rectale réalise une proctite ulcérée et une colite avec sclérose et dilatation des lymphatiques (photo 10). Des douleurs anales, un ténesme, des rectorragies, un écoulement mucopurulent et la fièvre sont les principaux symptômes. La muqueuse recto-colique est rugueuse et granuleuse, la paroi est rigide. L'évolution se fait vers des abcès péri rectaux, des fistules et une sclérose sténosante siégeant habituellement de 2 à 5 cm de la marge anale. Des occlusions et des perforations intestinales sont possibles.

Photo 10. Lymphogranulomatose rectale ulcérée

Les autres manifestations (érythème, cardite, méningo-encéphalite, pneumonie) sont rares. Une conjonctivite par auto-inoculation est possible. Une dégénérescence maligne des lésions est évoquée.

3.3.2. Diagnostic

Il repose sur la mise en évidence de *C. trachomatis* par immunofluorescence directe et cultures cellulaires surtout à partir du pus des ganglions et sur l'élévation du titre des anticorps spécifiques (micro IFI).

3.3.3. Traitement

- doxycycline PO : 100 mg 2 fois par jour pendant 21 jours, proscrite pendant la grossesse ;
- azithromycine PO : 1 g par semaine pendant 3 semaines ;
- érythromycine PO : 500 mg 4 fois par jour pendant 21 jours.

3.4. Granulome inguinal (donovanose)

L'agent pathogène est un bacille Gram négatif, *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis* (corps de Donovan), entraînant la formation de lésions granulomateuses inguinales des organes génitaux et du périnée. La donovanose est endémique dans les pays tropicaux mais peu contagieuse. À côté de la transmission par voie sexuelle, on incrimine aussi les simples contacts intimes et le manque d'hygiène. Les hommes sont deux fois plus souvent touchés que les femmes.

3.4.1. Clinique

L'incubation varie de 8 à 42 jours. La maladie débute par une papule infiltrée évoluant en une ulcération granuleuse à bords surélevés, en plateau, à fond rouge vif, indolore, saignant facilement (photo 11). L'ulcération, habituellement unique, siège sur les organes génitaux et le périnée (photo 12). Il n'y a pas d'adénopathies mais une infiltration granuleuse inguinale s'étendant progressivement vers le périnée. Celle-ci forme des pseudo-bubons pouvant s'ulcérer et se fistuliser. La sclérose peut entraîner un éléphantiasis. Les localisations extra-génitales sont rares mais possibles.

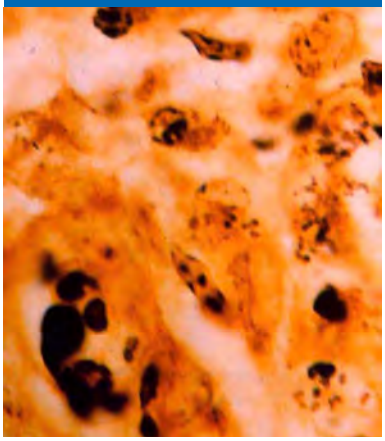
Photo 11. Donovanose du pénis

Photo 12. Donovanose végétante de la vulve

3.4.2. Diagnostic

Il repose sur la mise en évidence de corps de Donovan intravésiculaires dans les mononucléaires à partir du produit de grattage des lésions ou des appositions de tissus granuleux (photo 13). La culture sur œuf embryonné est difficile. L'examen anatomopathologique des lésions permet de retrouver les corps de Donovan et d'éliminer un cancer.

Photo 13. Corps de Donovan



3.4.3. Traitement

- Triméthoprime (80 mg)/sulfaméthoxazole (400 mg) par voie orale, 2 comprimés 2 fois par jour pendant 14 à 21 jours ;
- ou doxycycline, 100 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 14 à 21 jours ;
- ou azithromycine, 1 g par voie orale le 1er jour puis 500 mg 1 fois par jour pendant 14 jours ;
- ou chlorhydrate de tétracycline, 500 mg par voie orale, 4 fois par jour pendant 14 à 21 jours ;
- ou érythromycine, 500 mg par voie orale, 4 fois par jour pendant 21 jours ;
- ou ciprofloxacine, 500 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 21 jours.

3.4.4. Prévention

La possible transmission sexuelle incite à conseiller les mesures habituelles pour les IST et une hygiène corporelle soigneuse.

3.5. Herpès génital

Voir le chapitre « Herpès (HSV-1, HSV-2) ».

4. Diagnostic biologique

En pratique, dans le cas du diagnostic des ulcérations génitales, le seul examen biologique envisageable à un niveau 1 est le test de dépistage de la syphilis par un test rapide et simple de type TPHA. Pour la syphilis, les autres tests sérologiques de confirmation type VDRL, l'ultramicroscopie à fond noir ou la PCR ne sont envisageables qu'à un niveau 2 ou 3.

Le diagnostic d'*Haemophilus ducreyi* (chancre mou) se fait par culture (niveau 3). Pour l'herpès, l'amplification génique (PCR) est rarement accessibles, même à un niveau 3. Pour *Klebsiella granulomatis* (granulome inguinal), le frottis coloré (Wright) et l'histopathologie se font à un niveau 3.

Sites web recommandés (accès libre) pour ce chapitre :

OMS IST général :
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/

Lignes directrices pour la prise en charge des IST symptomatiques. OMS. Juillet 2021 :
https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168

Mise au point sur la syphilis congénitale. CNR des IST bactériennes :
https://www.cnr-ist.fr/ressources/editeur/Syphilis%20congénitale.pdf

Voir le chapitre « Épidémiologie des IST ».

Infections pelviennes chez la femme

Les endométrites, salpingites, paramétrites, voire péritonites pelviennes, ont souvent pour origine des infections génitales basses diffusant de manière ascendante.

Les infections sexuellement transmises, en particulier celles dues à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis*, en sont les principales causes à côté de la flore endogène : anaérobies, streptocoques, *E. coli* (voir les chapitres « Écoulement vaginal » et Épidémiologie des IST »). Les facteurs favorisants des infections pelviennes hautes sont les dispositifs de contraception intra-utérins, les avortements et les hystérosalpingographies.

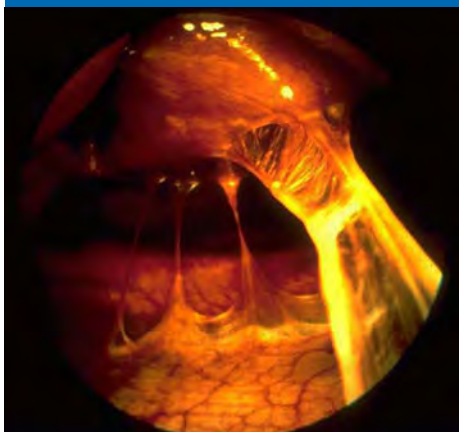
L'obturation de l'ostium des trompes de Fallope expose à des pyosalpynx et à des hydrosalpynx qui peuvent se rompre. Ces infections sont une cause importante de stérilité, de grossesse extra-utérine ou de douleurs chroniques.

1. Clinique

1.1. Forme aiguë et subaiguë

- Signes cliniques d'appel : fièvre, douleurs pelviennes, leucorrhée, métrorragie, dysurie, proctalgie, douleur lombaire, nausée et vomissement.
- L'examen de l'abdomen recherche une défense pelvienne, un empâtement douloureux du pelvis. Le toucher vaginal est douloureux et peut mettre en évidence un empâtement, un comblement de cul-de-sac, un refoulement du col ou une douleur du cul de sac de Douglas. L'examen au spéculum objective une vaginite, une cervicite ou un écoulement purulent cervical et permet les prélèvements bactériologiques.
- L'échographie n'est utile que pour dépister une complication : pyosalpinx, abcès ovarien ou du Douglas.
- La cœlioscopie n'est indiquée qu'en cas d'échec du traitement médical initial et en cas de suspicion de complications. Elle visualise des trompes inflammatoires, des adhérences pelviennes, d'éventuelles complications et permet les prélèvements bactériologiques. La laparoscopie est utile lorsque l'on suspecte une périhépatite (photo 1).

Photo 1. Laparoscopie : adhérences de périhépatite (CMIT)



- L'hyperleucocytose à PN est inconstante. Le prélèvement vaginal pour recherche de gonocoques ou de *Chlamydiae* est inconstamment positif. La sérologie des *Chlamydiae* n'est évocatrice que s'il est observé une augmentation du titre d'anticorps à deux prélèvements successifs.
- Les diagnostics différentiels sont la grossesse extra-utérine (notion d'aménorrhée, signes de spoliation sanguine, douleur pelvienne unilatérale, test de grossesse positif nécessitant l'hospitalisation d'urgence), l'appendicite aiguë, la pyélonéphrite aiguë, la rupture de kyste ovarien et la nécrobiose aseptique d'un fibrome.

1.2. Formes chroniques

Une évolution lente, entrecoupée de poussées subaiguës de douleurs abdominales, de lombalgie, de leucorrhées, de dyspareunie, de dysménorrhée, de ménorragies, doit faire rechercher une infection pelvienne d'évolution torpide.

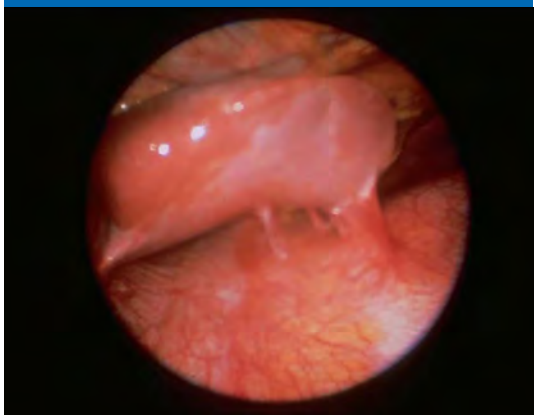
1.3. Formes latentes

Paucisymptomatiques, ces atteintes sont le plus souvent des salpingites découvertes lors du bilan d'une stérilité, ou une grossesse extra-utérine, lors d'une cœlioscopie pour douleurs abdominales basses chroniques.

1.4. Complications aiguës possibles

- Péritonite aiguë, chirurgicale.
- Septicémie et choc septique.
- Pyosalpinx, abcès ovarien, diagnostiqués par la cœlioscopie et l'échographie : il y a une indication chirurgicale endoscopique ou par laparotomie en l'absence d'amélioration sous traitement médical.
- Abcès du Douglas : révélé par les touchers pelviens qui provoquent une douleur aiguë, le diagnostic est confirmé par l'échographie et la ponction trans-vaginale et indique l'intervention chirurgicale ou cœlioscopique.
- Une grossesse extra-utérine et/ou une stérilité par obstruction tubaire (photo 2) sont à craindre dans 13 % des cas après une salpingite gonococcique, 36 % des cas après deux épisodes et 75 % des cas après trois épisodes ou plus.

Photo 2. Obstruction tubaire après salpingite vue en cœlioscopie (CMIT)

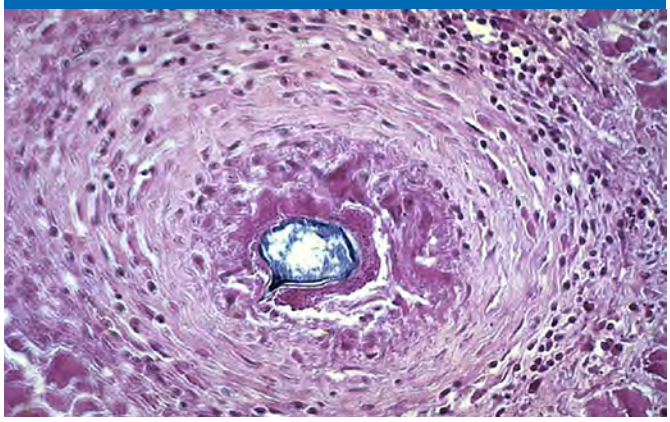


1.5. Formes étiologiques

1.5.1. Bilharziose

La bilharziose peut entraîner des lésions tumorales et fibreuses des trompes, parfois une obstruction tubaire. La biopsie retrouve des œufs de schistosomes au sein d'un granulome (photo 3). Le traitement médical est peu efficace sur la fibrose qui est responsable de stérilités tubaires.

Photo 3. Granulome bilharzien centré par un œuf
(JP Nozais, Parasitologie, CHU Pitié-Salpêtrière)



1.5.2. Salpingites tuberculeuses

Elles sont surtout diagnostiquées par la biopsie à l'occasion de stérilité, de grossesse extra-utérine, de douleurs abdominales, de métrorragies ou de leucorrhées. La stérilité est la principale complication de cette localisation de la tuberculose. Peut être associée dans ce cas à une atteinte intra abdominale diffuse (le tube digestif en particulier iléon) et une ascite.

1.5.3. Infection à *Entoemeba histolytica*

L'infection à *Entoemoba histolytica* se caractérise par des pertes vaginales sanglantes et malodorantes. Elle peut mimer un cancer du col de l'utérus. Plus rarement l'infection peut être responsable d'une atteinte de l'utérus ou des trompes.

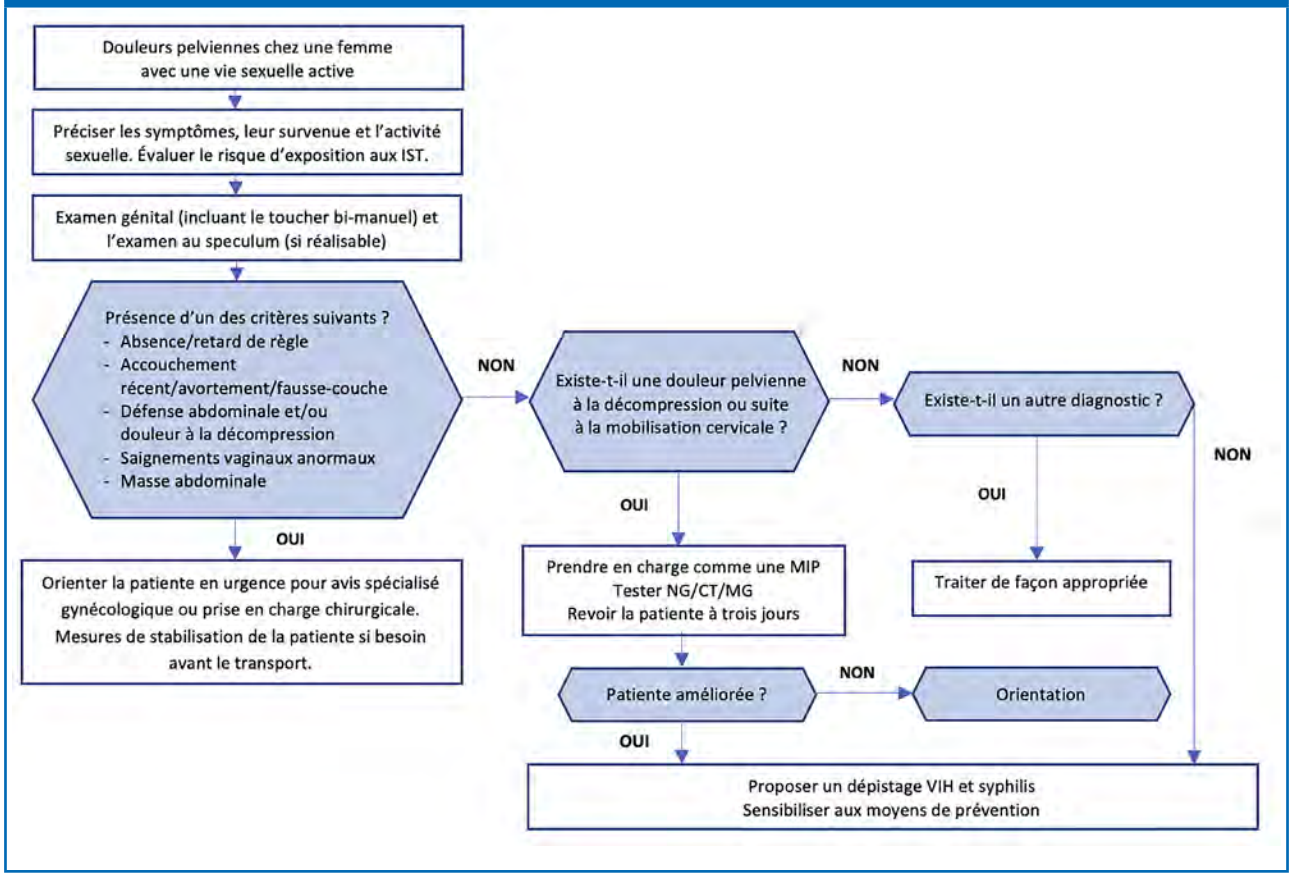
2. Traitement

Au niveau 1, les symptômes permettent une orientation vers un traitement médical ou chirurgical (figure 1). Le traitement ambulatoire des maladies inflammatoires pelviennes recommandé par l'OMS est un traitement à dose unique de la gonococcie soit 1 g de ceftriaxone complété :

- 100 mg de doxycycline deux fois par jour pendant 14 jours ;
- et 500 mg de métronidazole par voie orale, deux fois par jour pendant 14 à 21 jours.

Si l'hospitalisation est décidée, la voie parentérale est préférable au moins pendant les premiers jours.

Figure 1. Prise en chage d'une douleur pelvienne



Sites web recommandés (accès libre) pour ce chapitre :

Guide OMS pour la prise en charge des IST :
http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9242546267.pdf

OMS IST général :
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/

Péricardites infectieuses

Les péricardites aiguës se caractérisent par une inflammation de la séreuse péricardique avec ou sans épanchement liquidien. Dans les pays occidentaux, la cause est principalement virale ou idiopathique (> 90 %). En Afrique, l'étiologie tuberculeuse prédomine. La ponction péricardique est rare mais se justifie en cas de mauvaise tolérance de l'épanchement ou lorsque l'enquête étiologique l'impose pour adapter le traitement. La prise en charge se conçoit en secteur de santé périphérique pour les formes simples. Le recours hospitalier s'impose d'emblée en cas de tamponnade, en contexte septique et en cas d'échec thérapeutique.

1. Urgence

La tamponnade : les signes de gravité sont liés à l'élévation importante de la pression intrapéricardique qui, comprimant le cœur, gêne l'expansion diastolique des ventricules (adiastolie aiguë).

Les principaux signes cliniques de tamponnade sont : douleur précordiale violente, dyspnée de repos, polypnée superficielle, respiration exclusive en position assise et antéflexion, position couchée impossible, signes d'insuffisance cardiaque droite (tachycardie, reflux hépato-jugulaire, turgescence jugulaire, hépatomégalie douloureuse, œdèmes des membres inférieurs), cyanose, chute tensionnelle ou collapsus. La tamponnade impose une ponction drainage du péricarde en urgence.

2. Diagnostic positif

Le diagnostic de péricardite aiguë associe: une douleur thoracique évocatrice, un frottement péricardique, des modifications de l'ECG, et un épanchement péricardique. La présence de 2 de ces critères confirme le diagnostic. La précordialgie est le symptôme dominant.

2.1. Forme typique

Elle se manifeste par une sensation d'oppression ou de pesanteur, de siège rétro-sternal ou latéro-thoracique gauche, de durée prolongée ou permanente (plusieurs heures ou jours), aggravée par l'inspiration profonde, la toux et le décubitus dorsal, diminuée par la position assise, penchée en avant, voire genu-pectorale, le plus souvent sans irradiation, accompagnée d'une orthopnée qui limite l'ampleur des mouvements respiratoires (blocage en inspiration forcée).

Le frottement péricardique est l'apanage non exclusif des péricardites sèches. C'est un argument diagnostique capital. C'est un bruit superficiel de « va-et-vient » (systolodiastolique) comme un crissement, inconstant, fugace, variable dans le temps, qui persiste en apnée, respectant les bruits du cœur, fréquemment retrouvé au quatrième-cinquième espace intercostal gauche. Il n'a pas d'irradiation : il naît et meurt sur place.

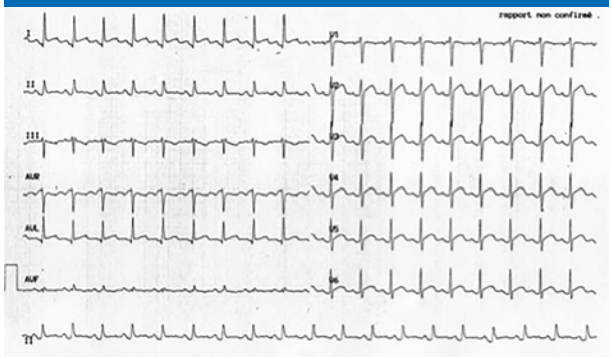
2.2. Forme trompeuse

La douleur est moins évocatrice, à type de gêne précordiale, de scapulalgie gauche, parfois de douleur pseudo-angineuse résistante à la trinitrine et de durée prolongée.

2.3. Arguments paracliniques

L'**ECG** est un élément clé du diagnostic, bien que parfois normal. Les lésions sont évolutives (répéter les tracés) : sous-décalage du segment PQ, sus-décalage plutôt concave du segment ST, concordant dans toutes les dérivations et sans image en miroir (photo 1), microvoltage dans les épanchements abondants.

Photo 1. Electrocardiogramme au cours d'une péricardite aiguë



La **radiographie thoracique** est habituellement normale (péricardite sèche). Elle peut montrer, en cas d'épanchement abondant, une cardiomégalie, un élargissement de la silhouette cardiaque en « théière » (prédominant dans la partie inférieure) ou en « carafe » (partie moyenne : photo 2). Un émoussement des culs de sacs pleuraux est possible (pleuro-péricardite).

Photo 2. Radiographie thoracique d'un cas d'épanchement péricardique très abondant
(CFRMST)

Le bilan biologique doit être limité en l'absence de signe de récidive ou de gravité (altération de l'état général). Il comporte la recherche de marqueurs inflammatoires (CRP) ; ou de marqueurs de nécrose myocardique associée (troponine ultrasensible). L'élévation de la troponine oriente vers une myocardite associée et nécessite une prise en charge et surveillance particulière. L'**échocardiographie** (photo 3) confirme l'épanchement péricardique (sauf en cas de péricardite sèche), le quantifie et précise les signes de mauvaise tolérance.

Photo 3. Echographie de péricardite aiguë : épanchement (flèche)

3. Diagnostic étiologique (tableaux 1 et 2)

3.1. Péricardites aiguës bénignes

Dans neuf cas sur 10, la cause est virale ou inconnue (idiopathique). Elles exposent au risque de rechute précoce et de récidive. Les virus en causes sont nombreux et habituellement responsables de viroses digestives ou ORL : entérovirus, échovirus, adénovirus, cytomégalovirus, parvovirus B19, EBV, herpès, VIH, hépatite C. Hormis pour les formes graves ou les suspicions d'infection à HIV ou hépatite, les sérologies sont inutiles.

Au cours de l'infection VIH, les mécanismes sont multiples: au stade précoce de l'infection, le VIH et la tuberculose sont respectivement responsables de 65 % et 25 % des cas. Au stade SIDA, la tuberculose est presque l'unique cause (70 à 90 %). Le sarcome de Kaposi est retrouvé dans 9 % des cas après ponction péricardique.

3.2. Péricardite tuberculeuse

Il s'agit souvent d'une atteinte subaiguë avec altération de l'état générale. Sa prévalence dépend grandement de la population étudiée: sujet tuberculeux, âgé ou greffé; patient infecté par le VIH; patient alcoolique. Son risque évolutif fait craindre une dissémination tuberculeuse et, surtout, l'évolution vers une tamponnade ou une constriction avec ou sans calcification (photo 4) par symphyse du péricarde (voir le chapitre « Tuberculose »). La recherche de BK est faite par expectorations, tubages gastriques, ponction pleurale ou péricardique.

Photo 4. Péricardite tuberculeuse ancienne : calcifications péricardiques

3.3. Dans les péricardites à pyogènes

Les signes de péricardite sont souvent au second plan derrière le tableau septique. L'évolution est grave en raison de la sévérité de l'affection causale, du risque de tamponnade et de la mortalité élevée.

3.4. Autres causes

Le diagnostic de rhumatisme post-streptococcique repose sur les critères de Jones. L'amœbose hépatique se complique parfois de péricardite, donnant un tableau clinique sévère. Les autres causes (fongiques, néoplasiques, post infarctus…) ne se discutent qu'au cas par cas (tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Étiologies des péricardites aiguës tropicales

Fréquent	Virus +++ : virus respiratoires (coxsackie, adénovirus, EBV, grippe…), arbovirus, VIH… Bactéries : pyogènes (staphylocoque, pneumocoque, streptocoque), BGN et tuberculose
Moins fréquent	Rhumatisme post-streptococcique Parasitose : amœbose, toxoplasmose, hydatidose, anguillulose, ascaridiose
Plus rare	Mycose : *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* Divers : néoplasie, insuffisance rénale terminale, infarctus du myocarde, lupus…

Tableau 2. Orientation selon la clinique

Péricardite aiguë bénigne	Adolescent ou adulte jeune de sexe masculin ; début brutal et fébrile ; myalgies et arthralgies ; tableau précédé 1 à 3 semaines auparavant d'un épisode infectieux des voies aériennes supérieures, d'un état grippal
Péricardite tuberculeuse	Contexte évident : foyer tuberculeux viscéral confirmé, notion de contage manifeste Pas de contexte franc : début subaigu, altération de l'état général, fébricule, forte suspicion d'immunodépression (VIH), contage possible, absence de vaccination par le BCG, virage tuberculinique récent, primo-infection récente (dans les 2 ans) non ou mal traitée
Péricardite purulente	Adulte jeune, tableau septique au premier plan, foyer septique à distance (ORL, articulaire, digestif) ou de voisinage (pleuro-pulmonaire, hépatique)
Péricardite rhumatismale	Enfant et adulte jeune, antécédent d'angine ou scarlatine, arthrites, fièvre

4. Traitement

4.1. Niveaux de prise en charge initiale

- Secteur de santé périphérique : transfert aux niveaux 2 ou 3.
- Hôpital de district (niveau 2) : toute péricardite aiguë sans signe de gravité, en première intention ou après échec de la thérapeutique anti-inflammatoire d'une durée de 3 jours.
- Hôpital de référence (niveau 3) : tamponnade par adiastolie aiguë, échec des diverses thérapeutiques médicales, altération de l'état général, nécessité d'investigation complémentaire.

4.2. Prise en charge

- Le repos de toute activité physique professionnelle ou sportive est impératif pour un mois. Le traitement de fond dépend de l'étiologie.
- La péricardite aiguë bénigne fait appel aux salicylés (jusque 3 g/jour) ou à d'autres anti-inflammatoires disponibles (ibuprofène, indométacine) pour des durées variables de 1 à 4 semaines. L'évolution est habituellement favorable. La prescription de colchicine (0.5 mg x 2/j) pendant 3 mois s'est montrée efficace pour diminuer le risque de récidive.
- En contexte septique d'origine bactérienne, les antibiotiques sont délivrés d'emblée à forte dose et par voie parentérale. Le traitement est adapté à la porte d'entrée présumée jusqu'à documentation bactériologique.
- Le traitement antituberculeux d'épreuve est rapidement instauré en l'absence de réponse aux anti-inflammatoires ou d'emblée en contexte évocateur.
- Le traitement antiparasitaire se justifie surtout en contexte d'amœbose hépatique (métronidazole) ou après identification.
- La péricardite rhumatismale relève d'un traitement anti-inflammatoire et antibiotique.
- Une ponction drainage péricardique est réalisé, soit en urgence devant un tableau clinique de tamponnade, soit à visée diagnostique (tableau 3).

Tableau 3. Ponction péricardique

Voies d'abord	De Marfan : épigastrique, sous- et rétro-xiphoïdienne, sur la ligne médiane, aiguille rasant la face postérieure du sternum De Dieulafoy : antérieure gauche dans le cinquième espace intercostal gauche, à 6 cm du bord sternal, aiguille dirigée en haut et en dedans
Incidents	Ponction blanche Blessure d'un ventricule (bien tolérée), de l'oreillette droite dilatée (dangereux), d'une artère coronaire (risque d'hémopéricarde mortel)
Indications strictes	Thérapeutique d'urgence : adiastolie aiguë Diagnostic : doute sur la péricardite, échec du traitement, contexte septique
Résultat et orientation diagnostique	Liquide purulent : péricardite septique Liquide séro-fibrineux : péricardite aiguë bénigne, tuberculeuse, rhumatismale Liquide hémorragique : origine tuberculeuse ou néoplasique

Myocardites

1. Introduction

Les myocardites aiguës et subaiguës sont des maladies inflammatoires du myocarde parfois associées à une dysfonction systolique ventriculaire. Le plus souvent d'origine infectieuse, en particulier virale, elles peuvent aussi être liées à des parasitoses, à la prise de substances toxiques, à des allergies, à des désordres immunitaires.

L'expression clinique variable selon l'étiologie allant des formes asymptomatiques ou peu symptomatiques (tableau de douleurs thoraciques ou de palpitations) à des formes dont la présentation est d'emblée sévère (choc cardiogénique). La grande hétérogénéité des présentations cliniques en fait une pathologie de diagnostic complexe dont le pronostic n'est pas toujours facile à préciser.

2. Épidémiologie

Possibles à tout âge elles sont cependant plus fréquentes chez le sujet jeune, nourrisson et enfant d'une part, adultes jeunes d'autre part. L'incidence, difficile à évaluer dans les pays à haut niveau de vie est inconnue dans les pays tropicaux. Dans les pays occidentaux l'incidence des formes fulminantes, le plus souvent virales, est de 5 à 10 cas/million d'habitants/an. L'incidence réelle des myocardites est probablement sous estimée comme en attestent des études autopsiques de myocarde prélevé chez de jeunes militaires décédés subitement, révélant la présence de signes histologiques de myocardite aiguë dans 8 à 12 % de cas.

3. Étiologie

Les causes infectieuses sont dominantes, mais depuis plusieurs années une meilleure connaissance physiopathologique (rendue possible par les études histologiques, les techniques de PCR sur biopsie endomyocardique et l'imagerie par résonance magnétique) permet de mieux comprendre et d'accorder plus d'importance aux autres causes de myocardites, en particulier les myocardites médicamenteuses ou par hypersensibilité.

3.1. Myocardites infectieuses

3.1.1. Myocardites virales

Ce sont de très loin les plus fréquentes. Les principaux agents responsables sont les entérovirus dont la circulation est très élevée chez l'enfant, dans les pays pauvres du fait de la promiscuité. Les coxsackies A et surtout B, plus que les ECHO et poliovirus, jouent un rôle très important, particulièrement chez le nourrisson. D'autres virus peuvent être impliqués : adénovirus, rougeole, influenza A, CMV, EBV, HHV6, Parvovirus B19, VIH, VHC, COVID-19, dengue, chikungunya… Des tableaux de myocardites post-vaccinales ont été décrits, habituellement d'évolution rapidement favorable.

3.1.2. Myocardites bactériennes

L'atteinte du myocarde est possible au cours des infections bactériennes. L'atteinte par mécanisme direct, a pu être décrite dans de nombreuses situations (salmonelloses, gangrène gazeuse, méningococcies, tuberculose, borrélioses dont la maladie de Lyme, brucelloses, rickettsioses, ornithopsittacose, actinomycose, mycoplasmose) mais elle est finalement rare. À cet égard il faut souligner que l'atteinte par voie hématogène au cours des bactériémies ou de contiguïté lors des endocardites n'est pas habituelle.

Un mécanisme indirect d'origine toxinique peut être en cause : ainsi la myocardite au cours de la fièvre typhoïde (endotoxine) ou de la diphtérie (exotoxine). La myocardite diphtérique peut être soit précoce (8-10e jour), soit tardive, vers le 30-40e jour, suivie de l'installation des paralysies.

3.1.3. Myocardites parasitaires

En Amérique du Sud, le principal agent de myocardites graves est *Trypanosoma cruzi*, agent de la Maladie de Chagas.

Le myocarde est le site de persistance de kystes de *Toxoplasma gondii* qui peuvent être à l'origine d'une dissémination avec atteinte myocardique chez l'immunodéprimé. Cela justifie une prophylaxie de la toxoplasmose chez le transplanté cardiaque lorsque le donneur est séropositif pour *T. gondii*.

En dehors de ces deux étiologies, une myocardite peut exceptionnellement émailler le cours évolutif d'un accès palustre à *P. falciparum*, d'une échinococcose alvéolaire, d'une trichinellose, d'une bilharziose, ou lors des syndromes de *larva migrans* viscéraux.

3.1.4. Myocardites fongiques

De la même façon, elles sont exceptionnelles au cours des candidoses profondes, cryptococcoses et aspergilloses.

3.2 Myocardites inflammatoires et toxiques

3.2.1. Myocardites inflammatoires et dysimmunitaires

- La myocardite post-streptococcique (RAA) peut être isolée ou survenir 20 jours après une angine streptococcique méconnue ou insuffisamment traitée.
- Des lésions myocardiques peuvent s'observer au cours :
  - des connectivites : lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, dermato-polymyosites, formes systémiques des polyarthrites rhumatoïdes,
  - des vascularites : périartérite noueuse, granulomatose de Wegener,
  - il faut encore citer les myocardites de la sarcoïdose, de la maladie de Kawazaki, la myocardite idiopathique à cellules géantes, la myocardite du post partum.

3.2.2. Myocardites toxiques et médicamenteuses

- Par mécanisme toxique : médicamenteux (lithium, arsenic et métaux lourds, 5-fluoro-uracile, cisplatine, catécholamines (phéochromocytome), cytokines (IL 2, interféron α), antirétroviraux) ou accidents d'envenimation (piqûre de scorpion, morsures de serpents ou d'araignées (latrodectes).
- Par mécanisme immunoallergique (myocardite à éosinophiles) : pénicillines, céfaclor, streptomycine, tétracyclines, isoniazide, furosémide et thiazidiques, anticonvulsivants.

4. Physiopathologie

Les modalités évolutives et les différentes étiologies sont mieux appréhendées avec la plus grande diffusion de l'étude morphologique du myocarde par IRM d'une part et de l'étude histologique et virologique effectuée sur les biopsies myocardiques d'autre part. L'inflammation du myocarde peut toucher les cellules musculaires (myonécrose, apoptose), le tissu vasculaire, le tissu de conduction et le tissu interstitiel.

Les avancées récentes concernent surtout les myocardites virales pour lesquelles l'effet cytopathogène est le mieux connu. Les études expérimentales ont montré l'importance des récepteurs viraux (DAF = Decay Acceleration Factor ou CD 55) et des lésions spécifiques de la dystrophine, protéine d'ancrage du tissu contractile au cytosquelette. Trois phases évolutives sont identifiées : phase aiguë d'invasion virale (incubation) marquée par la myolyse et la libération plus ou moins intense de cytokines proinflammatoires ; phase subaiguë (quelques semaines) de réponse auto-immunitaire (infiltrats lymphocytaires B et T) ; enfin une possible phase chronique d'évolution en quelques mois vers une cardiomyopathie dilatée (myofibrose, dilatation, asystolie).

5. Clinique

La traduction clinique des myocardites est très variable. Fréquemment latente et purement électrique, elles peuvent revêtir aussi des formes dramatiques (mort subite par arythmie ventriculaire, choc cardiogénique).

La myocardite virale est la plus typique. Elle s'installe plus ou moins rapidement au cours ou au décours de l'épisode viral initial (10 à 80 % des cas) : fièvre, malaise général, douleurs précordiales plus ou moins importantes et dyspnée. Dans les autres situations, la fièvre et les signes généraux sont au second plan derrière la cardiopathie qui peut revêtir différents aspects :

- tableau d'insuffisance cardiaque de gravité variable ;
  - soit insuffisance cardiaque aiguë fébrile congestive d'apparition progressive inhabituelle chez un sujet jeune ;
  - soit un état de choc cardiogénique brutal dans les formes fulminantes dont le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge ;
- myopéricardite : douleurs « pseudo-ischémiques » (constrictives dans la région précordiales) ;
- troubles du rythme associés aux signes d'insuffisanse cardiaque : tachycardie supraventriculaire, arythmie ventriculaire, troubles de conduction auriculoventrivulaire ; ces dernières formes comportent des risques élevés de mort subite (8 à 12 % des morts subites de l'adulte jeune, notamment chez le sportif).

Habituellement, l'évolution se fait vers la guérison spontanée ou sous traitement. Plus rarement, elle se fait vers un tableau de cardiomyopathie dilatée avec persistance d'une dysfonction systolique. Grâce aux biopsies endomyocardiques, on a pu montrer que l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée était liée à la persistance de génome viraux dans le myocarde (coxsackie-adénovirus).

6. Arguments du diagnostic

En dehors de situations où la myocardite est attendue (RAA, Maladie de Chagas), les signes physiques sont souvent tardifs et peu évocateurs, en particulier chez le nourrisson et l'enfant, expliquant des retards de diagnostic et de prise en charge. L'apport des examens paracliniques est fondamental mais ils sont bien souvent hors de portée des établissements de soins non spécialisés dans les pays démunis.

Les signes électrocardiographiques sont des anomalies non spécifiques de l'onde T ou du segment ST, des troubles du rythme (tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires) ou de conduction.

Parmi les tests biologiques, le dosage de la troponine ultra sensible bien que peu spécifique signe l'atteinte myocardique..

Les techniques d'imagerie sont fondamentales : d'une part l'échocardiographie trans-thoracique, d'autre part l'IRM permettent de différencier une myocardite d'une atteinte myocardique d'une autre nature (ischémique, cardiopathie de stress, autres cardiopathies,...) et objectivent et quantifient les altérations de la fonction myocardique et leur devenir.

Hors de portée des pays à ressources limitées, la biopsie endomyocardique, malgré son risque, est l'examen de référence pour un diagnostic de certitude dans les centres spécialisés. Elle n'est pas nécessaire en dehors des formes graves et/ou fulminantes. Elle permet non seulement un diagnostic histologique, mais aussi un pronostic, et parfois un diagnostic virologique par PCR.

7. Traitement

Le traitement ne peut se concevoir qu'en milieu hospitalier, au mieux en unité de soins intensifs cardiologiques dans la mesure où une évolution grave peut survenir en quelques heures ou quelques jours. Chez les patients instables, le traitement est symptomatique et repose sur la correction des troubles hémodynamiques, des signes d'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme à l'aide d'agents inotropes ou vasopresseurs et de diurétiques. L'assistance circulatoire est parfois indispensable dans les formes graves. Chez les malades stables, les IEC et les beta-bloquants sont habituellement utilisés. Passé le cap des premiers jours, le pronostic est habituellement bon et la guérison complète sans séquelle est généralement obtenue en 3 à 18 mois.

Traitement spécifique

Mise à part la myocardite du RAA, dans laquelle la corticothérapie est très efficace, dans les autres étiologies (maladies de système, ou inflammatoires), les résultats sont contradictoires et leur efficacité mérite d'être confirmée. Aucun traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur n'a fait ses preuves dans les myocardites non virales. Leur utilisation n'est recommandée qu'après élimination formelle d'une cause virale. La corticothérapie est recommandée dans les myocardites à éosinophile ou les atteintes myocardiques en rapport avec la sarcoïdose.

L'utilisation des antiviraux (acyclovir, gancyclovir, valacyclovir) n'a pas prouvé son efficacité dans le traitement des myocardites virales. L'utilisation d'agents anti-inflammatoires, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens, est considérée comme délétère dans les myocardites virales.

Endocardites infectieuses

1. Épidémiologie

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie peu fréquente dans les pays développés (35 cas/million d'habitants/an), mais son incidence est probablement beaucoup plus élevée dans les pays à ressources limitées en raison, notamment de la prévalence des valvulopathies post-rhumatismales, facteur de risque majeur d'EI. Le pronostic vital est en jeu, avec une mortalité proche de 100 % en l'absence de traitement, et une mortalité intra-hospitalière moyenne de 20 % dans les centres hospitaliers qui bénéficient d'un plateau technique et d'un service de chirurgie cardiaque.

En France, l'EI est localisée au cœur gauche dans 90 % des cas. Les principaux agents responsables sont les streptocoques et Staphylococcus aureus (tableau 1). Les streptocoques les plus fréquents sont les streptocoques peu virulents de la cavité buccodentaire (streptocoques oraux ou non groupables) et les streptocoques du groupe D, d'origine digestive (*Streptococcus gallolyticus*, ex-*S. bovis*). Des EI dues à des bactéries très variées ont été décrites, les principales étant les zoonoses Coxiella burnetii (agent de la fièvre Q), Bartonella **sp.** et *Brucella* sp., ainsi que les bactéries du groupe HACCEK (*Haemophilus, Aggregatibacter* sp., *Capnocytophaga* sp., *Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*), particulières par leur croissance lente. Dans 5 à 10 % des endocardites, les hémocultures restent négatives. Le micro-organisme responsable peut alors être identifié sur les prélèvements valvulaires si le patient est opéré, à partir de foyers infectieux secondaires (abcès, emboles), ou par les sérologies. L'agent pathogène en cause reste inconnu dans 3 % des EI en France, mais les rares séries réalisées dans les pays en développement retrouvent en moyenne 1/3 d'EI de cause indéterminée, probablement en raison des carences des tests diagnostiques, et/ou d'antibiothérapies intempestives.

Tableau 1. Principaux pathogènes responsables d'EI en France (enquête EI 2008*)

	Valve native (%)	Prothèse valvulaire (%)
Streptocoques	50	25
Entérocoques	10	20
Staphylococcus aureus	20	25
Staphylocoques à coagulase négative (*S. epidermidis*, etc.)	5	10
Autres bactéries + levures	5	10
Hémocultures négatives	10	10

* les données plus récentes rapportent des EI à staphylocoques (35 %), à streptocoques non groupables (35 %) et à Entérocoques (10 %)

2. Physiopathologie

La lésion élémentaire est une lésion proliférante composée de dépôts fibrinoplaquettaires, initialement stériles. À l'occasion d'une bactériémie, les bactéries adhèrent à l'endocarde lésé et s'y multiplient et développent des lésions valvulaires et de végétations (figure 1).

2.1. Végétations

Lésions proliférantes constituées d'amas de fibrine, de plaquettes et de micro-organismes, les végétations entraînent des manifestations infectieuses et immunologiques à distance par :
- essaimage dans la circulation de micro-organismes avec foyers septiques secondaires ;
- emboles responsables de tableaux d'ischémie aiguë ;
- libération d'antigènes et de complexes immuns responsables de vascularite.

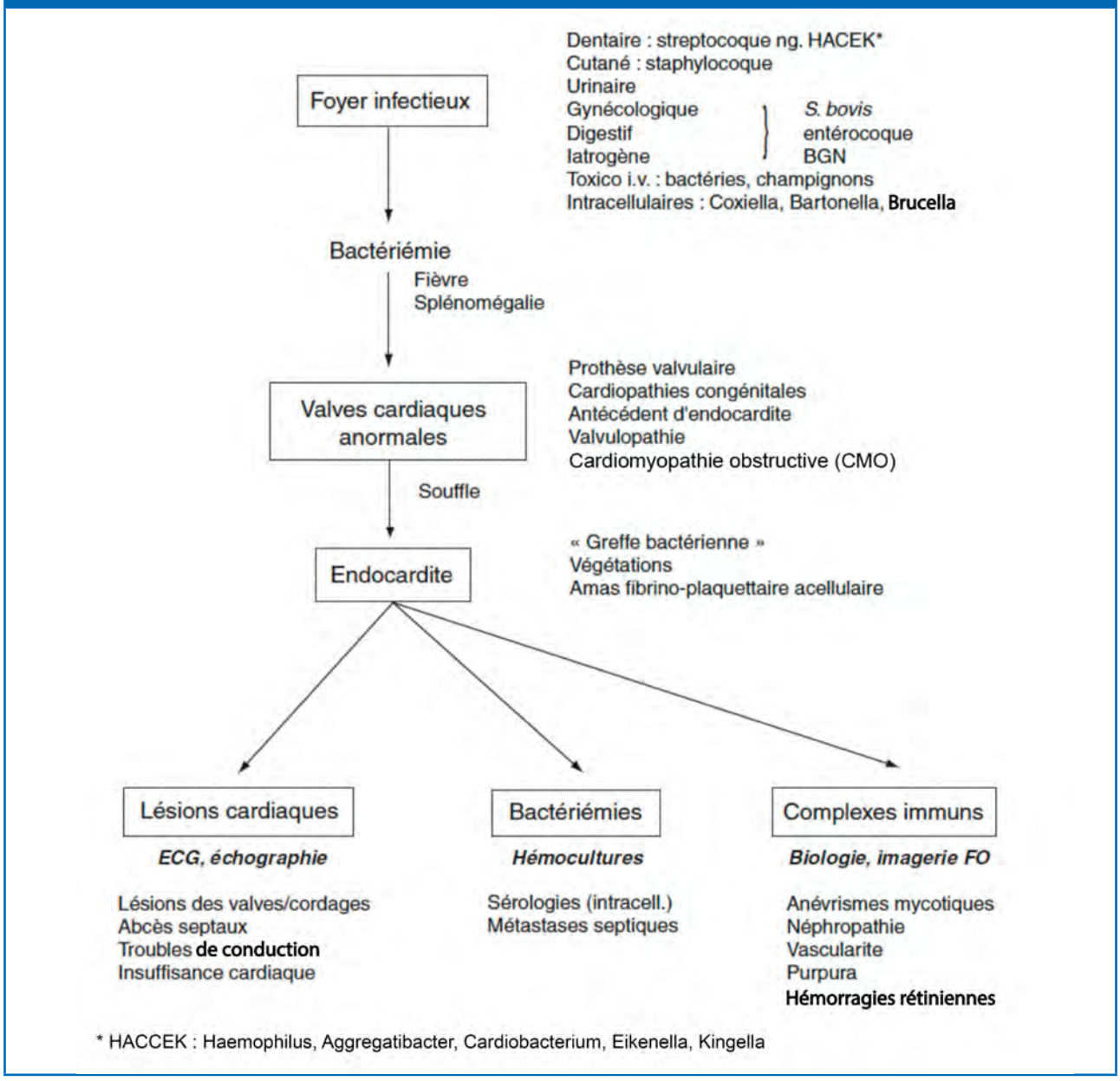
2.2. Destructions valvulaires

Les lésions de destruction valvulaire, ulcérations et perforations, ont pour conséquence l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance valvulaire. Ces dysfonctionnements ont souvent pour traduction clinique l'apparition ou la majoration d'un souffle et peuvent engendrer une défaillance cardiaque. L'extension de l'infection aux structures voisines peut conduire à d'autres lésions avec rupture de cordage (appareil mitral surtout), abcès myocardique (notamment septal si atteinte aortique) et fistulisation intercavitaire.

Au niveau des artères, la conjonction des lésions de vascularite d'origine immunologique et des emboles septiques dans les *vasa vasorum* peut aboutir à un anévrisme, caractérisé par une paroi fragile, particulièrement exposée à la rupture, responsable d'hémorragies viscérales. Historiquement, ces anévrismes étaient appelés « mycotiques » (Osler, 1885) et ce terme, pourtant inadapté (il s'agit le plus souvent de bactéries), a été maintenu.

Au sein des végétations, les bactéries sont protégées de la phagocytose, l'infection se développe donc à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte, avec un inoculum bactérien très élevé au sein des végétations. C'est ce qui explique la nécessité d'une antibiothérapie bactéricide prolongée à fortes doses pour le traitement de l'EI afin d'éviter la rechute.

Figure 1. Physiopathologie et exploration des endocardites



3. Diagnostic

3.1. Clinique

L'EI est une maladie systémique de présentation polymorphe. L'apparition ou la majoration d'un souffle cardiaque dans un contexte fébrile doit faire évoquer le diagnostic, tout comme un accident vasculaire cérébral, un purpura des extrémités (photos 1 et 2) ou des lombalgies en contexte fébrile.

Photo 1. Lésions purpuriques de l'orteil au cours d'une endocardite
(P. Tattevin, CHU Rennes)

Photo 2. Lésions purpuriques de la main au cours d'une endocardite
(P. Tattevin, CHU Rennes)

Les manifestations cliniques sont variées, à l'origine de présentations parfois trompeuses.

Selon le mode d'installation de ces manifestations, on distingue :
- l'endocardite subaiguë, forme classique de la maladie d'Osler : installation progressive des signes, sur plusieurs semaines, voire mois, avant le diagnostic ;
- l'endocardite aiguë : installation rapide, en quelques jours, d'un tableau grave associant un syndrome infectieux aigu et des complications périphériques et/ou cardiaques.

Les situations les plus évocatrices sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Présentations cliniques évocatrices d'endocardite infectieuse

Spécialités	Présentation
Médecine interne	Fièvre persistante inexpliquée Altération de l'état général en contexte fébrile
Cardiologie	Insuffisance cardiaque fébrile Apparition ou modification d'un souffle valvulaire
Neurologie	Accident vasculaire cérébral fébrile
Rhumatologie	Lombalgies fébriles +/- arthralgies
Dermatologie	Purpura pétéchial, diffus, fébrile

3.2. Examens bactériologiques

Le diagnostic d'endocardite doit être évoqué d'emblée chez tout sujet fébrile ayant un souffle valvulaire, et des hémocultures doivent alors être réalisées.

3.2.1. Hémocultures

Elles sont fondamentales pour isoler le micro-organisme responsable de l'endocardite dans 90 % des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable.

Trois prélèvements sanguins veineux au minimum doivent être réalisés en prenant soin d'ensemencer un volume suffisant (en règle, 10 mL par flacon). Des hémocultures complémentaires sont pratiquées si les hémocultures initiales sont négatives, notamment chez les sujets ayant reçu préalablement des antibiotiques. La majorité des micro-organismes poussent en quelques jours, mais il faut parfois un temps plus long pour isoler des micro-organismes à croissance difficile : bactéries du groupe HACCEK, streptocoques déficients et levures. Il est donc indispensable de signaler au laboratoire la suspicion d'EI.

3.2.2. Sérologies

Lorsque la suspicion d'EI est forte et que les hémocultures sont négatives, le diagnostic pourra être apporté par les sérologies des principales zoonoses responsables d'EI : bartonelloses, fièvre Q, et brucellose dans les zones d'endémie brucellienne.

3.2.3. Examens des valves en cas de remplacement valvulaire

Chez les patients opérés, le diagnostic définitif est fréquemment apporté par l'examen microbiologique des valves (examen direct, cultures), voire par biologie moléculaire (PCR) dans les centres les mieux équipés.

3.3. Echocardiographie

L'échographie cardiaque permet d'affirmer le diagnostic lorsqu'elle montre une végétation, un abcès ou une désinsertion de prothèse.

Dans les EI sur valves natives, l'échographie trans-thoracique (ETT) détecte les végétations valvulaires avec une sensibilité de 70 %. L'échographie trans-œsophagienne (ETO) augmente nettement cette sensibilité qui dépasse 90 %. Dans les EI sur prothèse valvulaire, la sensibilité de l'ETT est encore moindre et l'ETO est indispensable.

En cas de forte présomption clinique et de négativité de l'échocardiographie, l'examen doit être répété, les anomalies pouvant devenir visibles secondairement.

3.4. Critères diagnostiques

En raison des difficultés à affirmer avec certitude le diagnostic en l'absence d'intervention chirurgicale, des critères diagnostiques avec définitions standardisées ont été validés (tableau 3).

Tableau 3. Critères diagnostiques de la Duke University
Endocardite certaine
2 critères majeurs, ou 1 critère majeur + 3 critères mineurs, ou 5 critères mineurs
Endocardite possible
1 critère majeur et 2 critères mineurs, ou 3 critères mineurs
Endocardite exclue
Diagnostic différentiel expliquant les signes cliniques d'EI, ou disparition des manifestations d'EI avec moins de 4 jours d'antibiothérapie
Critères majeurs
Hémocultures positives
Micro-organisme typique d'une endocardite, isolé d'au moins 2 hémocultures : - *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus* (ex-*S. bovis*), groupe HACCEK, ou - *Staphylococcus aureus* communautaire ou entérocoque, en l'absence de foyer primitif, ou **Hémocultures positives persistantes**, avec un micro-organisme susceptible de causer une EI
Démonstration de l'atteinte de l'endocarde
Échocardiographie montrant 1 ou plusieurs lésions caractéristiques d'endocardite : - masse intracardiaque oscillante, appendue sur une valve ou l'appareil valvulaire ou sur le trajet d'un jet de régurgitation ou sur du matériel en l'absence d'autre explication anatomique, ou - abcès - désinsertion prothétique partielle récente - nouveau souffle de régurgitation valvulaire
Critères mineurs
- **Prédisposition :** cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse
- **Fièvre :** ≥ 38,0 °C
- **Phénomènes vasculaires :** emboles septiques dans un gros tronc artériel, infarctus pulmonaires, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragies conjonctivales, taches de Janeway
- **Phénomènes immunologiques :** glomérulonéphrite, faux panaris d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde
- **Arguments microbiologiques :** hémocultures positives (hors définition « critère majeur »)

4. Traitement

Le traitement comporte toujours une antibiothérapie, associée dans 40 à 50 % des cas à une intervention de remplacement ou de réparation valvulaire. La prise en charge d'une EI nécessite l'accès à un plateau technique de qualité et la possibilité de recours à la chirurgie cardiaque.

4.1. Antibiothérapie

Elle doit être adaptée en fonction du micro-organisme et de sa sensibilité aux antibiotiques (tableaux 4-8).

Tableau 4. Traitement des endocardites à streptocoques

Bactérie	Absence d'allergie à la pénicilline		Allergie à la pénicilline		Durée
	Antibiotique	Posologie	Antibiotique	Posologie	
Endocardite non compliquée[1] sur valve native					
Streptocoques sensibles à la pénicilline G CMI ≤ 0,1 mg/l	[Pénicilline G ou Amoxicilline] ou ceftriaxone ± Gentamicine[2]]	12-18 M U/j 100 mg/kg/j 2 g/24h 3 mg/kg/j	Vancomycine ou Teicoplanine ± Gentamicine[2]	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie si fonction rénale normale ou 4 semaines de monothérapie
Endocardite compliquée et/ou sur valve prothétique					
Streptocoques sensibles à la pénicilline G CMI ≤ 0,1 mg/l	Pénicilline G ou Amoxicilline ou ceftriaxone	12-18 M U/j 100 mg/kg/j 2 g/24h	Vancomycine ou Teicoplanine	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j	Valve native : 4 semaines monothérapie Valve prothétique : 6 semaines monothérapie
Endocardite non compliquée[1] ou compliquée, sur valve native ou prothétique					
Streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G[3] 0,1 < CMI ≤ 2 mg/l	Pénicilline G ou Amoxicilline + Gentamicine[2]	24 M U/j 200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ou Teicoplanine + Gentamicine[2]	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie puis 2 semaines de monothérapie si valve native, ou 4 semaines de monothérapie si valve prothétique

(1) Absence de localisation extracardiaque, évolution depuis moins de 3 mois au moment du diagnostic, absence de traitement chirurgical
(2) Administration possible en une dose unique journalière
(3) Incluant les streptocoques tolérants (CMB/CMI > 32) pour lesquels l'amoxicilline est préférable à la pénicilline G

Tableau 5. Traitement des endocardites à entérocoques					
Bactérie	**Absence d'allergie à la pénicilline**		**Allergie à la pénicilline**		**Durée**
	Antibiotique	**Posologie**	**Antibiotique**	**Posologie**	
Entérocoques (*E. faecalis, E. faecium*) sensibles aux bêtalactamines et de bas niveau de résistance à la gentamicine	Amoxicilline + Gentamicine	200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ou Teicoplanine + Gentamicine[2]	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	4-6 semaines de traitement[1], dont au moins 2 semaines de bithérapie[2]
E. faecalis sensible aux bêtalactamines et de haut niveau de résistance à la gentamicine ou en cas d'insuffisance rénale	Amoxicilline + Ceftriaxone (3)	200 mg/kg/j 2 g x 2/j	Vancomycine ou Teicoplanine	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j	≥ 6 semaines de traitement

(1) 6 semaines si EI compliquée ou sur prothèse
(2) 2 semaines de gentamicine pourraient suffire si bonne réponse clinique initiale et nécessité de prévenir ou gérer la néphrotoxicité du traitement
(3) Le schéma amoxicilline + ceftriaxone est une alternative pour toutes les endocardites à *E. faecalis*, lorsque l'on souhaite éviter les aminosides

Tableau 6. Traitement des endocardites à staphylocoques					
Bactérie	**Absence d'allergie à la pénicilline**		**Allergie à la pénicilline**		**Durée**
	Spécialités	**Posologie**	**Spécialités**	**Posologie**	
EI à staphylocoque sur valve native					
Staphylocoque méti-S	(Cl)oxacilline	200 mg/kg/j	Vancomycine	30 mg/kg/j	4-6 semaines
Staphylocoque méti-R	Vancomycine ou Daptomycine	30 mg/kg/j 10 mg/kg/j	Vancomycine ou Daptomycine	30 mg/kg/j 10 mg/kg/j	4-6 semaines
EI à staphylocoque sur valve prothétique					
Staphylocoque méti-S	(Cl)oxacilline + Gentamicine + Rifampicine	150 mg/kg/j 3 mg/kg/j 10 mg/kg/j	Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 10mg/kg/j	≥ 6 semaines (gentamicine 15 j)
Staphylocoque méti-R	Vancomycine ou Daptomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 mg/kg/j 10 mg/kg/j 3 mg/kg/j 10 mg/kg/j	Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 10 mg/kg/j	≥ 6 semaines (gentamicine 15 j)

Tableau 7. Traitement empirique des endocardites	
Antibiotiques	**Schéma d'administration**
EI sur valve native et tardive sur prothèse (>12 mois après la pose)	
Amoxicilline Oxa ou cloxacilline Gentamicine	200 mg/kg/j IV en 6 fois 200 mg/kg/j en 4 à 6 fois 3 mg/kg/j IV
EI précoces sur prothèse (< 12 mois après la pose)	
Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30-40 mg/kg/j IV 3 mg/kg/j IV 10 mg/kg/j IV ou PO en 2 fois

Tableau 8. Traitement des principales endocardites à bactéries intra-cellulaires		
Micro-organisme	**Schéma thérapeutique proposé**	**Commentaires**
Brucella	Doxycycline 200 mg/j PO + Cotrimoxazole 1 600/320 mg/j PO en 2 fois + Rifampicine 1 200 mg/j PO en 2 fois	Durée de traitement au moins 3 mois Objectif : titre d'anticorps < 60
Coxiella burnetii	Doxycycline 200 mg/j PO + Hydroxychloroquine 600 mg/j PO ou Doxycycline 200 mg/j PO + Ofloxacine 400 mg/j PO	Durée de traitement au moins 18 mois Objectif : titres IgG de phase I < 200 et titres IgA et IgM < 50
Bartonella	Ceftriaxone 2 g/J IV ou amoxicilline 200 mg/kg/j IV ou Doxycycline 200 mg/j PO + Gentamicine 3 mg/kg/j IV	Durée de traitement 4 semaines (dont 2 avec la gentamicine)
Tropheryma whipplei	Doxycycline 200 mg/j + Hydroxychloroquine 600 mg/j, ou cotrimoxazole 1 600/320 mg/j PO en 2 fois	Durée optimale de traitement non connue (> 12 mois)

4.2. Traitement chirurgical

Les indications de chirurgie valvulaire sont dominées par les indications hémodynamiques liées à des lésions valvulaires avec insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical. Plus rarement, l'indication est liée à la persistance de l'infection malgré l'antibiothérapie, au risque emboligène (végétations > 10 mm et persistance d'emboles sous traitement médical) ou à la présence d'un abcès péri-valvulaire.

Les complications vasculaires peuvent exiger un acte chirurgical : évacuation d'un hématome intracérébral, mise à plat d'un anévrisme artériel.

Le traitement de la porte d'entrée a rarement un caractère d'urgence mais doit être réalisé idéalement pendant la durée de l'antibiothérapie de l'EI.

4.3. Surveillance

Elle repose sur le suivi de la courbe thermique, la recherche de la survenue de signes périphériques et de complications de l'endocardite avec l'examen du revêtement cutané, la palpation des pouls, l'examen neurologique. Les hémocultures doivent être poursuivies dans les jours suivant la mise en route du traitement afin de s'assurer qu'elles deviennent négatives. L'évolution de la CRP est assez bien corrélée au pronostic.

La surveillance porte également sur l'état cardiaque avec l'auscultation quotidienne à la recherche d'une modification du souffle d'une part, et l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque d'autre part. La surveillance échocardiographique est essentielle pour préciser l'évolution des lésions, dans la perspective d'une intervention chirurgicale.

Seule l'absence de rechute permet d'affirmer la guérison. La surveillance doit être poursuivie après la fin du traitement avec réalisation d'hémocultures au moindre doute.

5. Prévention de l'EI

Les règles d'antibioprophylaxie de l'EI ont été drastiquement réduites et ne concernent désormais que les cardiopathies à haut risque (antécédent d'EI, prothèse valvulaire et cardiopathies cyanogènes), et uniquement en cas de geste bucco-dentaire nécessitant une manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale ou une effraction muqueuse.

L'accent est désormais mis, chez les patients porteurs d'une cardiopathie à risque, sur les mesures suivantes :

- hygiène bucco-dentaire (brossage quotidien des dents, consultation dentiste annuelle) ;
- antisepsie soigneuse des plaies ;
- limitation des gestes invasifs, médicaux ou non (tatouages, piercing) ;
- traitement précoce de tout foyer infectieux ;
- consultation précoce en cas de fièvre et prélèvements pour hémocultures ;
- accès libre à du matériel d'injection stérile à usage unique pour les consommateurs de drogue intra-veineuses.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Recommandations officielles disponibles online

Américaines : Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. Circulation 2015.
http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/09/15/CIR.0000000000000296.full.pdf+html

ECN.PILLY :
https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-149-nb.pdf

Sites francophones consacrés à l'endocardite

Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI)
http://www.endocardite.fr/

Site endocardites Aquitaine :
http://www.endocardites-aquitaine.fr/

Méningites

Les méningites sont une inflammation des méninges (espaces sous-arachnoïdiens), le plus souvent d'origine infectieuse, bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. Les méningites aiguës bactériennes, considérées en priorité dans ce chapitre, constituent une urgence médicale, diagnostique et thérapeutique.

La conduite à tenir dépend essentiellement du contexte épidémiologique, de l'âge du patient et de l'accessibilité des moyens diagnostiques.

1. Diagnostic

1.1. Diagnostic positif

Le diagnostic de méningite est typiquement évoqué devant :

- un syndrome méningé associant céphalées, vomissements en jet, photophobie et phonophobie, avec signes d'irritation méningé à l'examen (raideur de nuque, signes de Kernig et Brudzinski) ;
- un syndrome infectieux, d'apparition brutale ou plus progressive.

Mais ce diagnostic doit également être évoqué devant toute manifestation neurologique fébrile, la présentation pouvant être atypique chez le sujet âgé avec agitation ou somnolence excessive, trouble de la conscience, désorientation, coma, tableau psychiatrique, délire aigu et convulsions. Le diagnostic est également plus difficile en cas d'installation subaiguë, car le syndrome méningé peut être discret.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, le diagnostic est encore plus difficile avec trouble du comportement (agitation, somnolence, refus de l'alimentation), prostration, convulsions. La raideur de la nuque est souvent remplacée par une hypotonie. On recherchera un bombement de la fontanelle en dehors des périodes de pleurs et cris.

Toute suspicion clinique de méningite doit imposer la réalisation d'une ponction lombaire en urgence, de préférence avant le début de l'antibiothérapie.

Après réalisation du prélèvement, les tubes sont acheminés sans délai au laboratoire.

Sont systématiquement demandés :

- étude cytologique (10 gouttes) : cellularité et formule leucocytaire,
- étude biochimique (10 gouttes) : protéinorachie, glycorachie (avec glycémie contemporaine) et si possible lactates,
- étude microbiologique (20 gouttes) : examen direct après coloration de Gram, cultures bactériologique standard, recherche d'antigènes solubles méningocoque, pneumocoque, *Haemophilus*.

Si le liquide est clair (cf. paragraphe 2) deux tubes supplémentaires de 20 gouttes sont prélevés pour des analyses complémentaires guidées par le contexte, et le résultat de la cytologie et de la biochimie du LCR :

- encre de Chine et antigène de cryptocoque si contexte d'immunodépression (VIH ou autre…) ;
- recherche de mycobactéries (examen direct, culture, PCR si disponible).

Le diagnostic de méningite est affirmé par la présence d'une réaction cellulaire (≥ 5 éléments/mm^3) dans le liquide cérébrospinal.

Lorsque les examens de laboratoire ne sont pas disponibles, le diagnostic de méningite est clinique. En contexte épidémique, les 20 à 30 premiers cas étant prouvés, une confirmation microbiologique des cas suivants n'est pas nécessaire (tableau 1). En l'absence de syndrome méningé, la prudence reste de mise pour ne pas méconnaître une autre infection à tropisme neuroméningé de traitement spécifique (paludisme).

Tableau 1. Définition OMS des cas de méningite
Cas suspect de méningite aiguë : température > 38°5 et raideur de nuque
Cas probable de méningite aiguë : idem + LCR trouble
Cas probable de méningite à méningocoque : diplocoques Gram-, ou épidémie ou purpura
Cas confirmé de méningite à méningocoque : détection d'antigènes solubles ou culture positive à méningocoque

1.2. Diagnostic de gravité

L'évaluation de la gravité (tableau 2) prend en compte :

- l'existence de signes de mauvaise tolérance hémodynamique : collapsus (TAs < 80 mmHg), choc septique (TAs < 80 mmHg et signes de souffrance d'organes : marbrures, augmentation du temps de recoloration cutanée, polypnée, oligo-anurie…) ;
- la présence d'un purpura (à rechercher au niveau des extrémités dans les tableaux débutants, au début pétéchial, pouvant évoluer vers des nécroses extensives) (photos 1 et 2) ;
- l'existence de troubles de la vigilance allant de la simple obnubilation au coma, ou de convulsions.

Tableau 2. Signes de gravité des méningites
Purpura extensif (*fulminans*)
Etat de choc
Troubles de la vigilance
Coma
Convulsions, *a fortiori* si répétées

Toutes ces situations imposent l'initiation sans délai d'une antibiothérapie probabiliste, et un transfert vers une structure équipée de niveau 2 ou 3 équipée de moyens de laboratoire.

Photo 1. *Purpura fulminans*, lésions ecchymotiques

Photo 2. *Purpura fulminans*, hémorragies sous-cutanées en nappe

1.3. Diagnostic étiologique

La démarche étiologique doit être faite parallèlement à la prise en charge thérapeutique du patient.

L'interrogatoire, du patient ou de son entourage, précise :

- les antécédents médicaux (alcoolisme, diabète, néoplasie, traumatisme crânien, tuberculose, immunodépression : VIH, splénectomie…) ;
- les traitements habituels (corticothérapie générale…) ;
- la notion de contage (contexte épidémique) ;
- les signes neurologiques focaux ;
- les symptômes associés extra-neurologiques (signe ORL, infection pulmonaire, syndrome grippal, altération de l'état général, diarrhée…) ;
- le mode d'apparition des symptômes (brutal/progressif).

L'examen clinique est complet, à la recherche notamment de lésions de purpura en faveur d'une méningite à méningocoque ou pneumocoque, de la porte d'entrée (ORL : otite suppurée, abcès dentaire) et de tout signe pouvant orienter le diagnostic étiologique (adénopathies…).

L'enquête est fortement conditionnée par l'analyse du LCS :

- une méningite avec un LCS d'aspect eau de riz voire purulent oriente très fortement vers une origine bactérienne. Le taux de polynucléaires neutrophiles dans le LCS est supérieur à 500/mm^3, l'examen direct bactériologique, les antigènes solubles, les PCR spécifiques et la culture du LCS, permettent d'identifier l'agent responsable ;
- une méningite à liquide clair associée à un purpura est une méningite fulminante à méningocoque ;
- une méningite à liquide clair, sans purpura, soulève differentes étiologies (paragraphe 1.3.2).

Par ailleurs, d'autres examens complémentaires devraient être réalisés :

- hémogramme avec formule leucocytaire, glycémie, fonction rénale et hépatique, bilan de coagulation, C réactive protéine ;
- radiographie pulmonaire (porte d'entrée infectieuse ? lésions évocatrices de tuberculose ?) ;
- sérologie VIH ;
- hémocultures ;
- biopsie des lésions purpuriques, avec analyse bactériologique ;
- en fonction du contexte : examen ORL (à la recherche d'une porte d'entrée) ;
- imagerie cérébrale (scanner ou IRM).

Les étiologies des méningites sont détaillées ci-après (tableaux 3 et 4).

1.3.1. Méningites purulentes

Méningocoque

Neisseria meningitidis, responsable de la classique méningite cérébro-spinale, est un diplocoque a Gram négatif dont il existe plusieurs sérogroupes (A, B, C, Y, W-135 pour les principaux).

La méningite à méningocoque est associée à un fort taux de létalité (jusqu'à 50% lorsqu'elle n'est pas traitée) et à une fréquence élevée des séquelles sévères (supérieure à 10%).

Jusqu'en 2009, les sérogroupes A et C étaient les plus fréquents en Afrique sub-saharienne et les principaux responsables d'épidémies, les sérogroupes W135 et X étant d'émergence plus récente dans cette région.

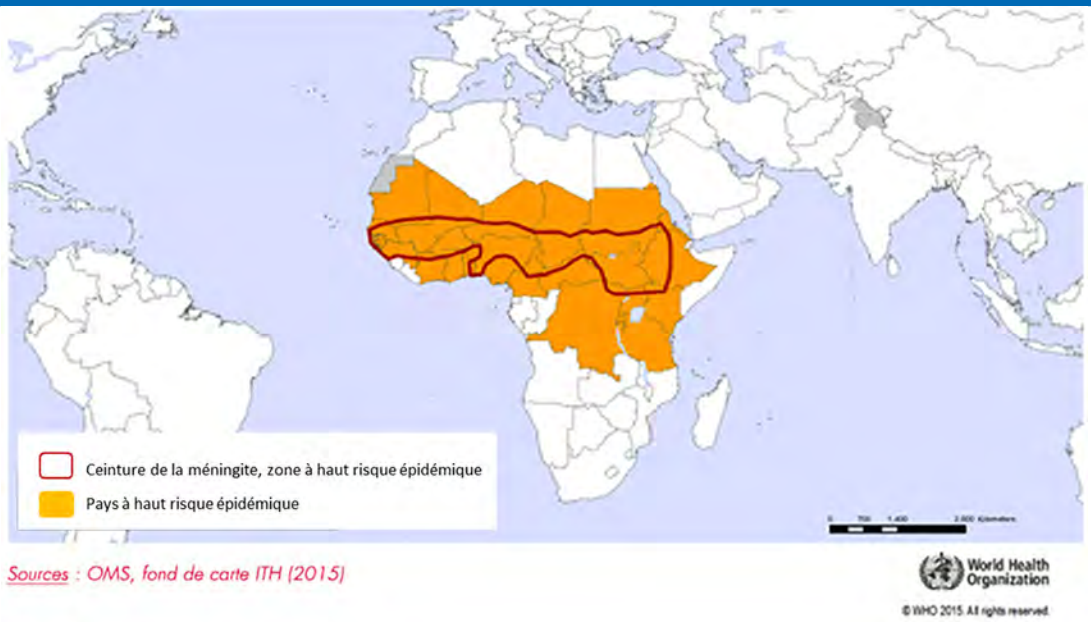
L'introduction et la diffusion large de la vaccination MenAfriVac® (méningocoque A conjugué) depuis 2009 chez les sujets de 1 à 29 ans ont profondément modifié l'épidémiologie de la méningite.

En effet, des épidémies meurtrières, principalement à méningocoque A, survenaient à intervalles réguliers pendant la saison sèche dans la ceinture dite « élargie » de la méningite, sur un fond endémique (figure 1).

Le bénéfice majeur du vaccin conjugué anti-méningococcique A sur le portage a encore plus contribué à la baisse de l'incidence des méningites à méningocoque A et modifié la répartition des agents responsables de méningites en Afrique sahélienne. Les épidémies dues à *N. meningitidis* sérogroupe A sont en voie de disparition, mais

d'autres sérogroupes tels que NmW, NmX and NmC sont encore responsables d'épidémies, bien que moins fréquentes et plus circonstrites. Désormais, les pneumocoques ont représenté au même titre que les méningocoques non A, ce qui a fait modifier les recommandations thérapeutiques de l'OMS en décembre 2014.

Figure 1. Méningite à méningocoque A, pays et zone à haut risque, OMS 2015



En cas de méningite à méningocoque, le tableau clinique est franc, la présence d'un purpura est très évocatrice.

En contexte épidémique, la mise en place d'un traitement présomptif visant le méningocoque est indiqué devant tout nouveau cas de méningite. La mise en place d'une vaccination AC ou ACW chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans constitue une urgence de santé publique.

Pneumocoque

Après le méningocoque, *S. pneumoniae*, diplocoque à Gram positif, est le deuxième pathogène responsable de méningites bactériennes.

Il touche avec prédilection l'enfant de moins de un an, mais peut se rencontrer à tout âge, le plus souvent sur des terrains à risque (infections ORL, antécédent de traumatisme crânien, alcoolisme, splénectomie, drépanocytose).

La létalité, élevée en zone tropicale, peut atteindre 50 %.

Haemophilus influenzae

Dans les pays n'ayant pas mis en place la vaccination Hib chez le nourrisson, *H. influenzae*, bacille à Gram négatif, reste l'une des causes majeures de méningite chez l'enfant de moins de 5 ans. La méningite à *H. influenzae* est exceptionnelle en dehors de cette tranche d'âge.

La mortalité est là encore très élevée, aux alentours de 50 %.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes, bacille à Gram positif, touche surtout le sujet âgé ou l'immunodéprimé. La listériose est exceptionnelle en Afrique.

Le tableau typique est celui de la rhombencéphalite avec signes d'atteinte du tronc cérébral, en particulier paralysie des nerfs crâniens.

L'aspect du LCS est variable, purulent ou clair, typiquement à formule panachée.

Cas particulier des infections materno-fœtales

Chez l'enfant de moins de 2 mois, les étiologies des méningites sont dominées par *Streptococcus agalactiae* (B), habituellement sensible à l'ampicilline, et les entérobactéries, sensibles aux C3G.

Tableau 3. Principales étiologies des méningites purulentes communautaires selon l'âge	
< 2 mois	*S. agalactiae* *S. pyogenes* Entérobactéries
2-23 mois	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *N. meningitidis* Entérobactéries
2-4 ans	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *N. meningitidis*
5-14 ans	*N. meningitidis* *S. pneumoniae* *H. influenzae*
> 14 ans	*N. meningitidis* *S. pneumoniae*

Tableau 4. Méningites purulentes : orientation étiologique

Bactérie	Clinique	LCS
N. meningitidis	Saison sèche Epidémie Début brutal Purpura	Réaction nucléée variable en fonction de la précocité de la PL Examen direct positif dans 70 % des cas Hémocultures++
S. pneumoniae	Enfant < 5 ans Immunodépression (alcoolisme, asplénie, VIH, myélome) Antécédent de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crâne Infection récente des voies aériennes supérieures Début brutal Coma, convulsions, signes focaux	Polynucléose marquée, hyperprotéinorachie et hypoglycorachie marquées Examen direct positif dans 90 % des cas
H. influenzae	Enfant < 5 ans Association otite-conjonctivite Absence de vaccination Début progressif Convulsions fréquentes	Présence de BGN à l'examen direct
L. monocytogenes	Age > 50 ans Immunodépression hors VIH Début progressif Atteinte des paires crâniennes	LCS variable (panaché, purulent ou lymphocytaire) Examen direct rarement positif Hémocultures++

1.3.2. Méningites à liquide clair

Le diagnostic étiologique et la conduite à tenir devant un syndrome méningé à LCS clair sont résumés dans la figure 4.

Plusieurs situations sont à distinguer.

Nombre d'éléments < 10/mm³

Un syndrome méningé sans réaction cellulaire évoque :

- une méningite à méningocoque fulminante (purpura, choc) ou débutante ;
- une méningite à cryptocoque d'installation lente au cours du SIDA, la réaction cellulaire est minime ou absente. Les signes d'hypertension intra-crânienne sont fréquents, l'identification du terrain immunodéprimé (autres signes cliniques, sérologie VIH) est d'une grande valeur. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de levures à la coloration à l'encre de Chine, et la positivité de l'antigène cryptocoque ;
- un méningisme, en réponse à un foyer infectieux extra-méningé.

Prédominance de polynucléaires neutrophiles

Il faut évoquer en priorité une méningite bactérienne, qui sera confirmée par l'examen direct du LCS, les cultures et/ou les antigènes solubles.

Si aucun pathogène n'est mis en évidence, il s'agit d'une méningite puriforme aseptique. Les méningites à entérovirus sont l'une des causes les plus fréquentes de méningites à liquide clair à prédominance de PNN, le tableau clinique étant le plus souvent bénin et spontanément résolutif. Néanmoins, ce diagnostic doit être porté avec la plus grande prudence en l'absence de possibilité diagnostique. On évoque d'abord une méningite bactérienne décapitée, un abcès cérébral, une endocardite infectieuse, une spondylodiscite, voire une pathologie non infectieuse (maladie de Behcet, vascularites).

Liquide panaché

La cause la plus grave, bien que rare, de méningite panachée, avec hypoglycorachie, est la listériose, la cause la plus fréquente étant la méningite à entérovirus.

Liquide lymphocytaire

En cas de signes d'encéphalite, le diagnostic étiologique est développé dans le chapitre « Méningo-encéphalites ».

Les méningites lymphocytaires isolées, sans signes d'encéphalite, ont un large spectre d'étiologies, et un pronostic très variable.

Parmi les causes les plus fréquentes en zone tropicale, citons :

- la tuberculose qui doit être systématiquement évoquée devant une méningite lymphocytaire, du fait de sa fréquence en zone tropicale et de sa gravité potentielle. Une hypoglycorachie marquée, une altération progressive de l'état général et la présence de signes extra-méningés (pulmonaires notamment) sont très évocatrices.
- les causes fongiques au premier plan avec la cryptococcose qui constitue une des premières causes de méningite à liquide clair dans les zones de forte prévalence d'infection par le VIH. Citons, beaucoup plus rarement, l'histoplasmose.
- les autres causes bactériennes telles que leptospirose, rickettsiose, brucellose chronique, borréliose, syphilis tardive…
- les causes virales : entérovirus, *Herpes viridae* (HSV2, VZV), VIH (notamment au cours de la primo-infection), poliovirus, oreillons, arboviroses…

Les étiologies non infectieuses sont également possibles (néoplasiques, toxiques, maladies auto-immunes…).

Présence d'éosinophiles

Une méningite à liquide clair avec éosinophilie définit la méningite à éosinophiles, dont le spectre étiologique est dominé par les parasitoses. Elles sont exceptionnelles.

En fonction de la zone géographique et des signes cliniques, pourront être évoquées :

- une angiostrongyloïdose (endémique dans le Pacifique, le sud-est asiatique et l'Océan Indien ; consommation de mollusques ou de crustacés; tableaux de méningo-encéphalite ou de méningo-radiculite) ;
- une neurocysticercose (endémique en zone tropicale ; maladie du péril fécal ; tableaux de méningo-encéphalite, ou de déficit neurologique focal, convulsions fréquentes) ;
- une paragonimose (Asie, Afrique, Amérique du sud ; consommation de mollusques et crustacés ; tableaux de méningo-encéphalite ou d'atteinte médullaire) ;
- une gnathostomose (Asie du sud-est ; consommation de poissons ; tableaux neurologiques focaux) ;
- plus rarement, les schistosomoses peuvent être responsables de myélite avec réaction méningée à cellules éosinophiles ;
- une distomatose ou une toxocarose sont possibles.

Le diagnostic étiologique repose sur l'épidémiologie, le tableau clinique, l'imagerie (cérébrale ou médullaire) et les sérologies spécifiques.

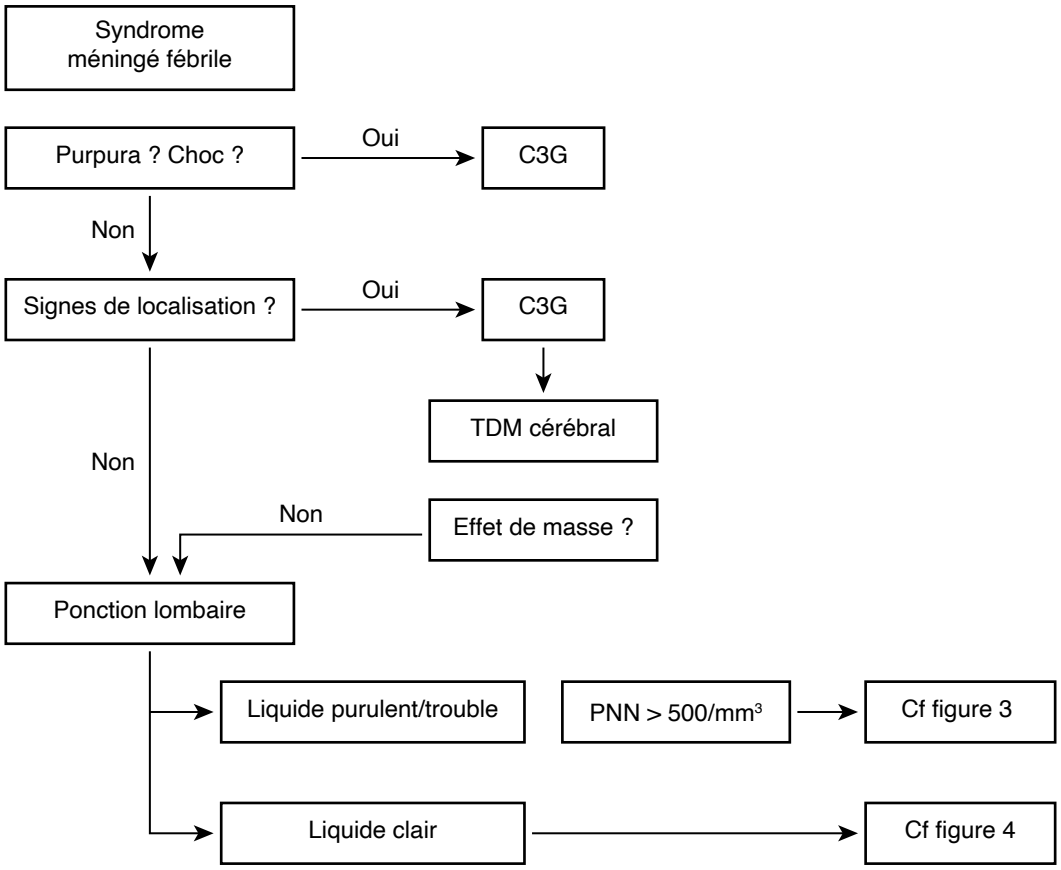
2. Conduite à tenir

2.1. En structure de niveau 2 ou 3

Les moyens diagnostiques, notamment la ponction lombaire, sont accessibles. La conduite à tenir est guidée par la clinique (signes de gravité, âge, éléments d'orientation étiologique) et l'analyse du LCS.

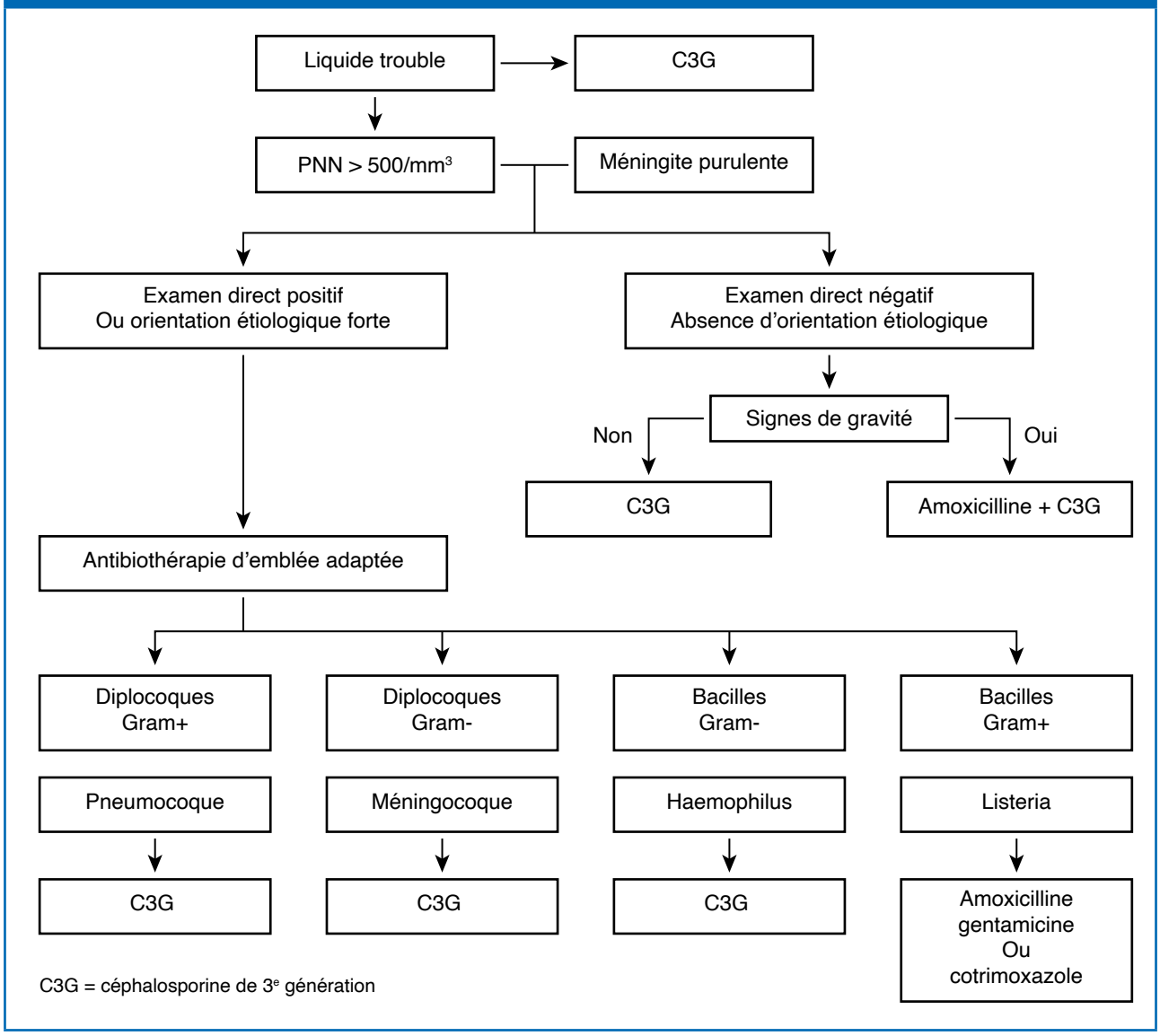
- Selon l'aspect du LCS (figures 2-4) :
  - LCS trouble ou « eau de riz » : il s'agit d'une méningite purulente présumée bactérienne. L'antibiothérapie, comprenant au moins une céphalosporine de 3e génération (C3G) doit être débutée en urgence. Le traitement adjuvant par dexaméthasone, recommandé dans les pays industrialisés en dehors de la période néonatale, n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les pays en développement, notamment en cas de forte prévalence d'infection par le VIH. Elle peut cependant être discutée au cas par cas, en fonction de l'épidémiologie locale, de la présentation clinique, et des données actualisées de la littérature.
  - LCS clair et associé à un purpura : il faut débuter l'antibiothérapie par une C3G en urgence.
  - LCS clair sans purpura : en présence de signes d'encéphalite, la conduite à tenir rejoint celle des méningo-encéphalites. Dans le cas contraire, la biochimie du LCS permet d'orienter le diagnostic étiologique.
  - LCS hémorragique : en dehors d'une PL traumatique (rapport hématies/leucocytes < 1 000), il s'agit d'une hémorragie méningée. Le LCS sera toujours mis en culture car il peut s'agir d'une méningite bactérienne.

Figure 2. Conduite à tenir devant un syndrome méningé fébrile



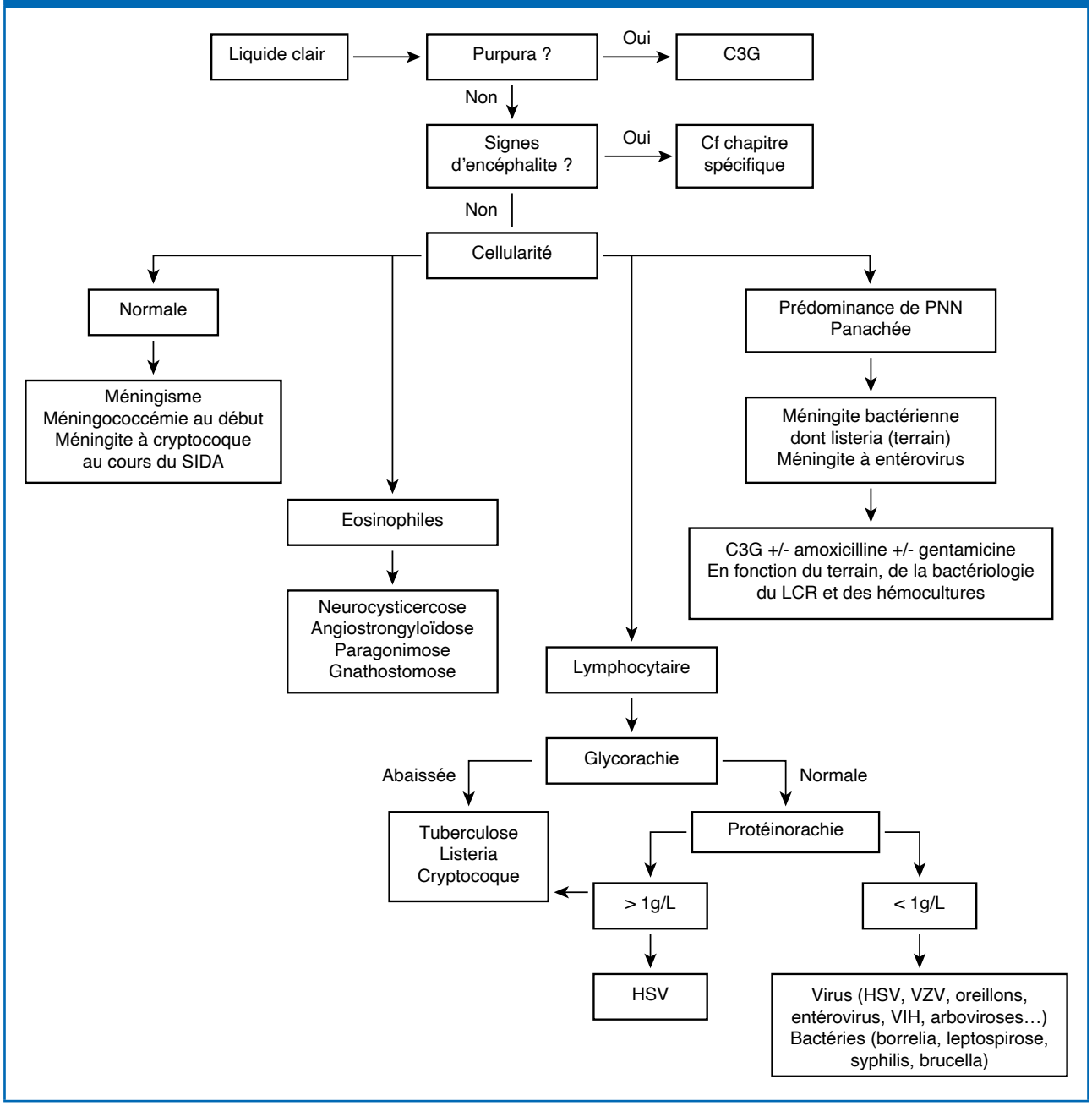
C3G = céphalosporine de 3e génération

Figure 3. Conduite à tenir en cas de LCS trouble



La figure ci-dessus donne les grandes lignes de la conduite à tenir en première intention.
Les durées de traitement, posologies et alternatives thérapeutiques sont détaillées ci-après.
Arguments en faveur d'une listériose (rare en milieu tropical) : âge > 70 ans, terrain avec comorbidités, immunodépression, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalitique (atteinte des nerfs crâniens et/ou syndrome cérébelleux).

Figure 4. Conduite à tenir en cas de LCR clair



La figure ci-dessus donne les grandes lignes de la conduite à tenir en première intention.
Les durées de traitement, posologies et alternatives thérapeutiques sont détaillées ci-après.
Arguments en faveur d'une listériose (rare en milieu tropical) : âge > 70 ans, terrain avec comorbidités, immunodépression, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalitique (atteinte des nerfs crâniens et/ou syndrome cérébelleux).

Méningite à méningocoque

Le méningocoque est le plus souvent sensible aux β-lactamines et au chloramphénicol. La résistance aux pénicillines du groupe A, de prévalence variable en fonction des régions du monde, est possible, par le biais de la sécrétion d'une pénicillinase ou d'une modification des PLPs.

Les traitements de première intention sont :

- la ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j IM ou IV, ou le céfotaxime 200 mg/kg/j IV. La durée recommandée habituellement par l'OMS est de 5 jours, mais un traitement court (1 injection à J0, éventuellement répétée à J2 en cas d'évolution modérément favorable) est possible, mais uniquement en situation épidémique, en centre de santé périphérique ;
- le chloramphénicol en suspension huileuse à la dose de 100 mg/kg/j IM. C'est le médicament de choix en période épidémique dans les centres de santé périphériques, en raison de son faible coût et de son efficacité en dose unique (injection répétée à J2 en cas d'évolution insuffisamment favorable). En cas de contre-indication (femme enceinte ou allaitante, enfant de moins de 2 mois), la ceftriaxone lui sera préférée ;
- l'amoxicilline ou l'ampicilline à la dose de 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections, peut également être proposée, mais la possibilité de résistance, et le schéma thérapeutique, peu adapté à l'exercice en zone tropicale, en font une thérapeutique de deuxième intention.

Méningite à pneumocoque

Le traitement repose en première intention sur la ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j ou le céfotaxime à la dose de 300 mg/kg/j pendant 10 à 14 jours pouvant être rétrocédé à de l'amoxicilline si la CMI de l'amoxicilline ≤ 0,5 mg/l, à la dose de 200 mg/kg en 4 à 6 perfusions/jour. Si la CMI de l'amoxicilline est > 0,5 mg/L, il faut poursuivre la céphalosporine de 3e génération (au moins 5 jours selon la recommandation OMS).

Méningite à *Haemophilus influenzae*

Le traitement repose en première intention sur la ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j ou le céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j pendant 5 à 7 jours.

La sécrétion fréquente d'une pénicillinase rend peu prudente l'utilisation des pénicillines du groupe A.

Méningite à Listeria

La listeria est naturellement résistante aux C3G.

Le traitement repose sur l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j pendant 21 jours, associée à la gentamicine à la dose de 5 mg/kg/j pendant les 5 premiers jours de traitement. Le cotrimoxazole IV est une alternative possible.

Cas particuliers des infections materno-fœtales (entérobactéries, *Streptococcus agalactiae*)

Le traitement repose :

- pour les méningites à *Streptococcus agalactiae* (B) sur l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j pendant 21 jours ;
- pour les méningites à entérobactéries, *E. coli* en tête, sur la ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j ou le céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j pendant 7 à 21 jours (recommandation OMS : 7 jours), l'une de ces molécules étant associée à la gentamicine à la dose de 5 mg/kg/j les deux premiers jours de traitement.

2.2. En structure de niveau 1

En centre de santé périphérique, les moyens de laboratoires ne sont habituellement pas disponibles.

Ainsi, le diagnostic de méningite sera clinique, et la conduite à tenir sera basée sur l'épidémiologie (épidémie ou non de méningite) et l'âge du patient.

La conduite pratique développée dans la figure 5 et les tableaux 5 et 6 est centrée sur les méningites bactériennes, du fait de leur caractère de gravité.

A noter que du fait de la baisse de l'incidence des méningites à méningocoque A, les recommandations de l'OMS de décembre 2014 privilégient les traitements de 5 à 7 jours (tableau 5), les traitements courts (tableau 6) étant réservés aux situations d'épidémie majeure dans les centres de santé « ultra » périphériques.

Figure 5. Traitement de la méningite en centre de santé périphérique

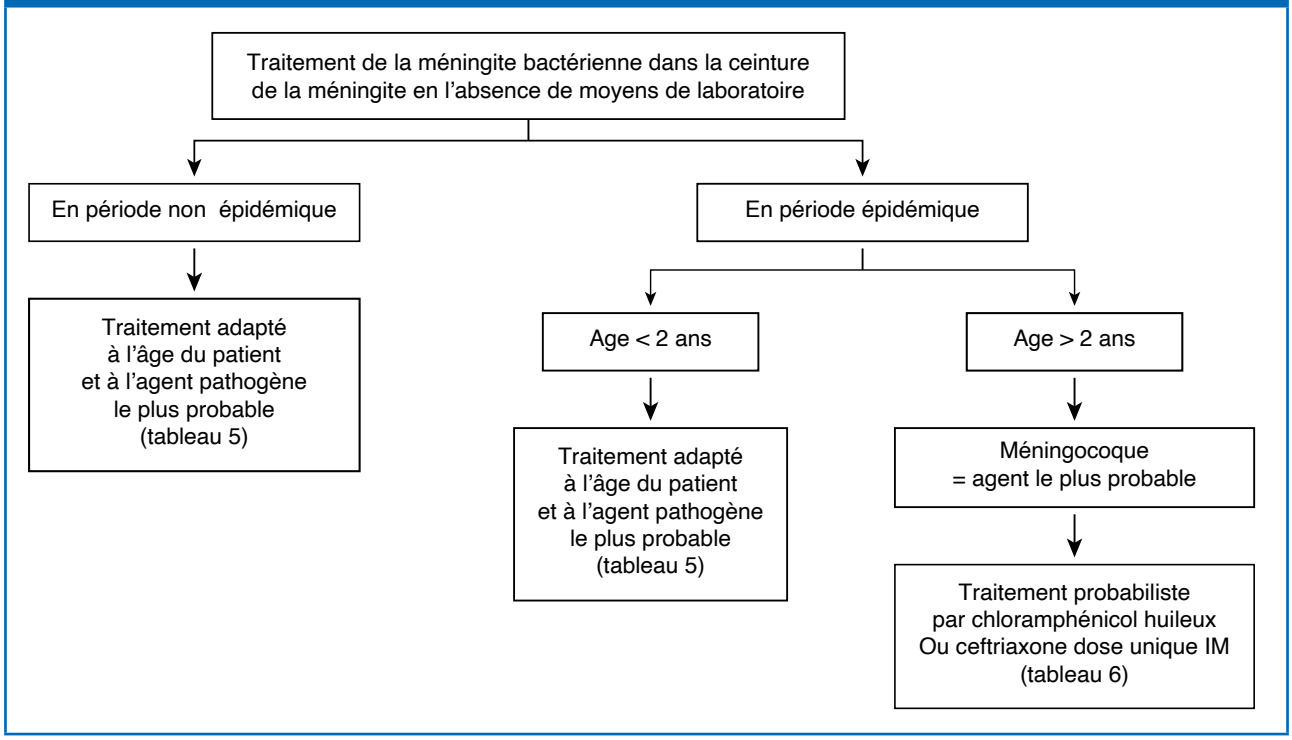


Tableau 5. Traitement de la méningite en fonction de l'âge en structure de niveau 1 (cas général)

Age	Causes principales	Traitement	Surveillance
< 2 mois	*S. agalactiae* *S. pyogenes* Entérobactéries	Ceftriaxone 100 mg/kg/j IM ou IV pendant 7 jours	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 heures. Evacuer le malade : - en cas de coma ou de convulsions répétées - s'il n'y a pas d'amélioration au bout de 48 heures
2-23 mois	*S. pneumoniae* *S. influenzae* *N. meningitidis* Entérobactéries	Ceftriaxone 100 mg/kg/j IM ou IV pendant 5 jours	
2-4 ans	*S. pneumoniae* *S. influenzae* *N. meningitidis*	Ceftriaxone 100 mg/kg/j IM ou IV pendant 5 jours	
5-14 ans	*S. pneumoniae* *N. meningitidis*	Ceftriaxone 100 mg/kg/j IM ou IV pendant 5 jours	
> 14 ans	*S. pneumoniae* *N. meningitidis*	Ceftriaxone 2 g/j IM ou IV pendant 5 jours	

Tableau 6. Traitement de la méningite en fonction de l'âge et en période épidémique en structure de niveau 1. Si possible privilégier les traitements de 5 à 7 jours recommandés dans le tableau 5.

Age	Causes principales	Traitement en dose unique	Surveillance
2-4 ans	*S. pneumoniae* *S. influenzae* *N. meningitidis*	Ceftriaxone 100 mg/kg IM ou chloramphénicol huileux 100 mg/kg IM	Surveillance au bout de 24 et 48 heures En cas de traitement par ceftriaxone : - si pas d'amélioration au bout de 24 h, refaire 1 injection de ceftriaxone 100 mg/kg - si pas d'amélioration au bout de 24 h, poursuivre le traitement par ceftriaxone pendant 5 jours et évacuer En cas de traitement par chloramphénicol huileux, si pas d'amélioration au bout de 24 h, refaire 1 injection de chloramphénicol huileux 100 mg/kg et évacuer
5-14 ans	*N. meningitidis* *(S. pneumoniae)*	Ceftriaxone 100 mg/kg ou chloramphénicol huileux 100 mg/kg	
> 14 ans	*N. meningitidis* *(S. pneumoniae)*	Ceftriaxone 100 mg/kg ou chloramphénicol huileux 100 mg/kg (maximum 3 g)	

3. Prévention

La vaccination par le BCG à la naissance a pour but de réduire l'incidence de la méningite tuberculeuse chez les enfants (voir le chapitre « Tuberculose »).

L'introduction dans les programmes nationaux de vaccination contre *Haemophilus influenzae* et les pneumocoques permet de réduire l'incidence des infections invasives par ces bactéries, en particulier des méningites.

Les vaccins contre la méningite à méningocoques sont utilisés soit dans les calendriers vaccinaux des enfants soit en cas d'épidémies. La valence de ces vaccins doit être adaptée aux souches circulant dans une région, par exemple au sérogroupe W135 dans la ceinture africaine de la méningite à méningocoque (CAMM). Les vaccins les plus efficaces sont ceux conjugués à une protéine (stimulation des cellules T mémoires assurant une immunité chez le nourrisson plus intense et plus durable) mais ils sont plus coûteux que les vaccins polysaccharidiques. Grâce à l'initiative «Meningitis Initiative project « associant l'OMS et PATH, un vaccin conjugué méningoA (MenAfriVac) peu coûteux est utilisé depuis 2010 en Afrique. L'objectif actuel est la fabrication d'un vaccin ACYW135 conjugué, peu cher, adapté à l'épidémiologie de la CAMM. Le contrôle des épidémies de méningite en Afrique nécessite un système efficace de Surveillance-Alerte-Réponse dont les composants sont détaillés dans un guide OMS révisé en 2015.

Vaccination des voyageurs : la vaccination contre les méningocoques ACYW135 est obligatoire pour les pèlerins se rendant en Arabie Saoudite. Elle est pratiquée dans un Centre de Vaccinations Internationales agréé et inscrite dans un carnet de vaccinations internationales OMS. Les vaccins ACYW conjugués sont utilisés à cet effet. Ils sont aussi recommandés chez les enfants et les personnels de santé au contact avec des enfants se rendant dans une zone d'endémie de méningite à méningocoque, surtout en période épidémique (voir le chapitre « Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie ».

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://medecinetropicale.free.fr/cours/meningitecerebro.pdf

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154598/1/WHO_HSE_GAR_ERI_2010.4_Rev1_fre.pdf?ua=1

doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.009

Méningo-encéphalites

Une méningo-encéphalite est une inflammation cérébro-méningée, le plus souvent d'origine infectieuse.

Le spectre des étiologies, vaste, impose une démarche diagnostique rigoureuse ne devant pas retarder le traitement anti-infectieux probabiliste (urgence clinique), ciblant les agents infectieux les plus fréquents et relevant d'un traitement spécifique.

1. Diagnostic

1.1. Diagnostic positif

Une méningo-encéphalite doit être évoquée devant tout tableau fébrile ou subfébrile associé à une atteinte de l'encéphale :

- troubles du comportement, confusion ;
- troubles de conscience, allant de l'obnubilation au coma ;
- comitialité ;
- signes de focalisation variés (déficit moteur, sensitif, atteinte de paires crâniennes, aphasie...) ;
- une irritation méningée, souvent au second plan (céphalées, raideur de nuque, photo-phono-phobie), parfois absente cliniquement.

Les tableaux atypiques, torpides, sont possibles, notamment chez le sujet âgé.

La ponction lombaire met le plus souvent en évidence une pléiocytose (≥ 5 éléments/mm^3) plus ou moins associée à une hyperprotéinorachie, mais elle peut être normale au début de l'évolution. En dehors de signes de focalisation, de convulsions, ou d'un coma, elle doit être réalisée en urgence avant réalisation de l'imagerie cérébrale (scanner injecté, ou IRM si disponible).

1.2. Diagnostic de gravité

Il repose sur la recherche de signes de mauvaise tolérance hémodynamique (hypotension, signes de souffrance d'organe) et de signes neurologiques d'alarme (état de mal convulsif, coma, engagement cérébral).

1.3. Diagnostic différentiel

La plupart des diagnostics différentiels peuvent être éliminés par des examens complémentaires simples :

- la ponction lombaire permet de documenter la méningite associée à l'encéphalite ;
- les abcès cérébraux, la thrombophlébite cérébrale sont écartés par l'imagerie cérébrale ;
- la fièvre jaune, dont les manifestations neurologiques sont plus souvent celles d'une encéphalopathie, de survenue rare grâce à la vaccination (encéphalite post vaccinale possible quoique exceptionnelle) ;
- le paludisme grave à *P. falciparum*, cause majeure de signes neurologiques fébriles, doit être toujours éliminé en priorité en zone d'endémie et recherché par test rapide et frottis sanguin ± goutte épaisse ;
- la fièvre typhoïde au stade tardif, évoquée sur un faisceau d'arguments cliniques et confirmée par les hémocultures et/ou la coproculture ;
- enfin, les causes non infectieuses d'encéphalopathie (néoplasiques, métaboliques, intoxications par des médicaments ou des remèdes traditionnels) peuvent également être évoquées en fonction du contexte.

1.4. Diagnostic étiologique (tableau 1)

Les étiologies multiples, imposent une documentation orientée vers les méningo-encéphalites relevant d'un traitement spécifique.

Tableau 1. Méningo-encéphalites : principales étiologies
Virus Virus du groupe Herpès (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6), entérovirus, rougeole, oreillons, rubéole, VIH, grippe, arbovirus (*Tick Born Encephalitis*, fièvre de la vallée du Rift, West-Nile, dengue, *Toscana*, encéphalite japonaise, autres encéphalites régionales), fièvres hémorragiques (Lassa, Ebola, Marburg), rage
Bactéries Tuberculose, listériose, rickettsioses, syphilis, brucelloses, leptospiroses, borrélioses, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Nocardia*, *Actinomyces*
Parasites *Trypanosoma gambiense, T. rhodesiense, T. cruzi, Toxoplasma gondii, Taenia solium,* Echinococcus, *Entamoeba histolytica*, Naegleria, Acanthamoeba, *Strongyloides stercoralis*, Loa-loa, Toxocara, Schistosoma
Mycoses Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, Mucor…

L'interrogatoire du patient et/ou de son entourage précise :

- les antécédents : VIH, diabète, éthylisme, autres causes d'immunodépression ;
- la notion de contage (contexte épidémique, piqûre d'insectes, contact avec des animaux, notamment à risque de rage, contage tuberculeux, exposition sexuelle à risque) ;
- l'évolution des symptômes (brutale ou progressive) qui a une forte valeur d'orientation diagnostique (début brutal des encéphalites virales) ; début progressif des encéphalites tuberculeuses et fongiques.

L'examen clinique permet de préciser :

- la présence de signes neurologiques d'orientation (hallucinations de l'encéphalite herpétique, atteinte des paires crâniennes dans la tuberculose et la listériose, hydrophobie caractéristique de la rage) ;
- l'existence de signes extra-neurologiques d'accompagnement :
  - éruption cutanée (rougeole, rubéole, VZV, arboviroses, cryptococcose, histoplasmose) ;
  - adénopathies (infection VIH, trypanosomoses, chikungunya, zika, tuberculose) ;
  - atteinte pulmonaire (mycoplasme, tuberculose, cryptococcose) ;
  - altération de l'état général (tuberculose, SIDA).

L'analyse du LCR (tableau 2) comprend l'analyse cyto-bactériologique standard avec biochimie (protéinorachie, et surtout glycorachie, pouvant avoir une bonne valeur d'orientation diagnostique). La PCR HSV et VZV est d'une grande aide, de même que la PCR mycobactéries, plus sensible et surtout plus rapide que les cultures classiques.

Tableau 2. Méningo-encéphalites : orientation en fonction de l'analyse du LCR
LCR puriforme (prédominance de PNN) • Méningite bactérienne • Abcès cérébral • Entérovirus (phase précoce)
LCR panaché • **Listériose** • **Entérovirus (après la phase précoce)**
LCR lymphocytaire, glycorachie normale • Herpesviridae (HSV, VZV, CMV), entérovirus, VIH, rage, **listériose, syphilis, leptospirose, brucellose, trypanosomoses,** cryptococcose
LCR lymphocytaire, glycorachie basse • Tuberculose, **listériose, brucellose**

L'hémogramme, les fonctions rénale et hépatique, les hémocultures (à la recherche notamment de listeria) sont demandées, ainsi que des sérologies (VIH systématique et autres selon le contexte).

L'imagerie cérébrale (scanner mais surtout IRM) peut permettre d'orienter les étiologies (atteinte des lobes temporaux dans l'encéphalite herpétique, présence de tuberculomes…).

La documentation de la porte d'entrée ou de l'atteinte d'un autre organe est une aide au diagnostic (thorax avec pneumonie, caverne...).

Les principales étiologies relevant d'un traitement spécifique sont :

- l'encéphalite herpétique (confusion, hallucinations, aphasie ; atteinte des lobes temporaux ; glycorachie le plus souvent normale). Le diagnostic repose sur la PCR dans le LCS ;
- l'encéphalite à VZV, principalement chez les sujets âgés ou immunodéprimés (confusion, signe de focalisation, éruption vésiculaire inconstamment présent). L'IRM peut révéler des images de vascularite cérébrale. Le diagnostic repose sur la PCR dans le LCS, et sur l'excrétion intrathécale d'immunoglobuline dirigée contre les HSV, syphilis,... (réservé au plateau de niveau 3) ;
- la tuberculose : tableau progressif, contage, atteinte pulmonaire associée, terrain (VIH++), tuberculomes cérébraux, glycorachie basse. Le diagnostic repose sur la recherche du bacille de Koch, souvent négative en cas d'atteinte neurologique isolée, ou sur un faisceau d'arguments ;
- les trypanosomoses africaines : contexte épidémiologique, fièvre persistante, adénopathies, hyperprotéinorachie modérée, constituée d'au moins 10 % d'IgM. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang et/ou le LCS ;
- au cours de l'infection par le VIH, une encéphalite spécifique est possible en plus des opportunistes (CMV, VZV, BK, *T. gondii*, *Cryptococcus*....). La tuberculose et la cryptococcose neuroméningée (atteinte respiratoire associée, hypertension intra-crânienne, présence de levures à l'encre de Chine) doivent être évoquées en priorité, au cours de toute immunodépression profonde ;
- la listériose, rare en milieu tropical : rhombencéphalite (paralysie des nerfs crâniens, notamment paralysie oculo-motrice), terrain fragile (éthylique, corticothérapie, sujet âgé, immunodépression). La glycorachie est normale ou basse. Le diagnostic repose sur l'isolement de *L. monocytogenes* dans le LCS (culture, PCR) et/ou dans les hémocultures. L'IRM cérébrale révèle parfois des microabcès du tronc cérébral ;
- enfin, parmi les causes curables de méningo-encéphalite, citons la syphilis, la brucellose, la grippe et *Mycoplasma pneumoniae*.

2. Conduite à tenir à l'admission

2.1. En structure de niveau 1

La conduite à tenir tant diagnostique que thérapeutique dépend du contexte épidémiologique (zone d'endémie palustre, méningite, VIH...) et de la disponibilité de moyens diagnostiques.

Dans un centre périphérique, en l'absence de possibilité de réaliser une ponction lombaire, ou des examens biologiques simples, la distinction entre méningite purulente et méningo-encéphalite devient très théorique. Dans ces circonstances, hors contexte épidémique, tout syndrome associant fièvre et tableau d'encéphalite doit faire prescrire un traitement anti-infectieux empirique comportant :

- ceftriaxone IV (100 mg/kg/j chez l'enfant, 2 g/j chez l'adulte) pour une durée de 5 jours (7 jours chez l'enfant de moins de 2 ans) ;
- artésunate IV ou à défaut quinine IV (dose de charge de 16 mg/kg puis 8 mg/kg/8 h dans sérum glucosé) pour une durée de 7 jours en cas de test de diagnostic rapide du paludisme positif ;
- le traitement par aciclovir IV (10 mg/kg/8 h en perfusion sur une heure) est le traitement probabiliste efficace sur l'HSV et le VZV mais n'est pas partout disponible ;
- enfin, l'amoxicilline IV (200 mg/kg/j en 6 injections) est le traitement probabiliste de choix de la listériose neuroméningée. Le diagnostic est très rarement évoqué en zone tropicale.

Un traitement antituberculeux doit être discuté si le tableau est évocateur (évolution subaiguë, immunodépression connue, altération de l'état général, atteinte respiratoire).

Le patient doit si possible être adressé d'emblée dans une structure de niveau 2 ou 3. Ce transfert est formellement indiqué en cas d'évolution défavorable à 48 heures (persistance de la fièvre, convulsions, signes focaux) ou en l'absence de moyens thérapeutiques adaptés.

2.2. En structure de niveau 2 ou 3

En l'absence de signes de gravité immédiate (purpura, signes de localisation, coma), la démarche diagnostique décrite plus haut s'impose, comprenant :

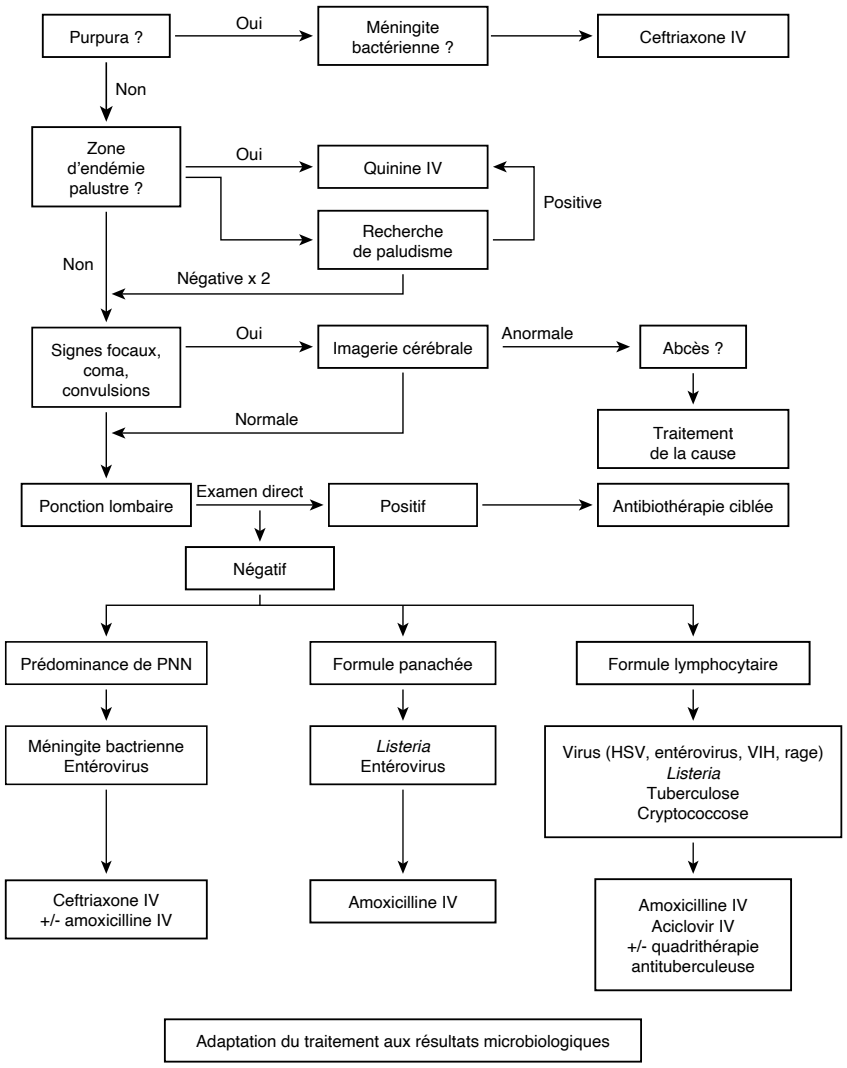
- interrogatoire ;
- examen clinique (signes neurologiques et extra-neurologiques d'orientation) ;
- ponction lombaire ;
- examens biologiques (dont hémocultures, recherche de paludisme, sérologie VIH) ;
- imagerie (cérébrale/pulmonaire en fonction du contexte).

La conduite à tenir thérapeutique dépend de l'enquête étiologique (figure 1). Cette enquête peut s'avérer décevante, notamment en l'absence de moyens diagnostiques adaptés (laboratoire de virologie, laboratoire de mycobactéries). Le contexte clinique et la recherche de signes extra-neurologiques sont alors primordiaux.

En l'absence d'élément d'orientation ou dans l'attente des résultats microbiologiques, un traitement large comme décrit au paragraphe 2.1 doit être prescrit.

Au traitement étiologique, des mesures symptomatiques sont associées (équilibre hydro-électrolytique, maintien des fonctions cardiorespiratoires, traitement des crises convulsives et de l'hypertension intracrânienne…).

Figure 1. Conduite à tenir en présence d'un tableau d'encéphalite fébrile



2.3. Conduite à tenir si une documentation est disponible

- Encéphalite herpétique : le traitement repose sur l'aciclovir à la dose de 10 mg/kg/8 heures en perfusion lente, pour une durée de 14 jours chez l'immunocompétent (21 jours si immunodéprimé) ;
- encéphalite à VZV : le traitement repose sur l'aciclovir à la dose de 15 mg/kg/8 heures en perfusion lente, pour une durée de 14 jours ;
- encéphalite listerienne : l'amoxicilline IV (200 mg/kg/j en 6 injections) pendant 21 jours, associée à la gentamicine (5 mg/kg/jour) pendant 5 jours, est le traitement de premier choix. Le trimethoprime/sulfaméthoxazole est une alternative.

2.4. Conduite à tenir en l'absence de documentation disponible

- La PCR HSV sur LCS a une bonne valeur prédictive négative si elle est prélevée au delà de 4 jours suivant le début des symptômes. L'aciclovir peut alors être arrêté.
- En l'absence de terrain à risque, et à la réception des hémocultures et de la culture du LCS négative pour Listeria monocytogenes, voire d'une PCR négative sur LCS, l'amoxicilline peut être arrêtée.
- Un traitement antituberculeux peut être discuté selon les facteurs de risque du patient (immunodépression, zone d'endémie...).
- La poursuite des investigations doit être guidée par les lieux de résidence et l'enquête étiologique. L'absence de moyens diagnostiques adaptés selon la structure où est hospitalisé le patient et l'absence de traitement spécifique pour de nombreux agents infectieux en limitent l'intérêt thérapeutique. Elle peut par contre avoir un intérêt épidémiologique et sanitaire pour les recherches de cas secondaires (tuberculose, fièvre hémorragique virale...).

3. Prévention

L'encéphalite herpétique, la plus fréquente des encéphalites infectieuses, ne peut être prévenue, en l'absence à ce jour de facteur de risque de survenue clairement identifié et d'un vaccin contre l'HSV. Par contre, d'autres maladies virales, cosmopolites (poliomyélite, rougeole, oreillons, rubéole, grippe, varicelle) pouvant se compliquer d'encéphalite ou de méningo-encéphalite, devraient être évitées par les vaccinations selon les schémas habituels. L'encéphalite rabique, survenant après effraction cutanée ou contact muqueux avec de la salive infectante d'un animal enragé (carnivore ou chauve-souris), est évitable par la vaccination précoce post-exposition (voir le chapitre « Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie »). L'OMS recommande d'intégrer l'encéphalite japonaise dans les calendriers vaccinaux des pays endémiques d'Asie, du Pacifique et de l'Océanie. La vaccination contre la dengue peut être envisagée avec le seul vaccin actuellement disponible chez des patients avec antécédent de dengue (séropositifs) dans des pays avec une épidémiologie marquée par l'infection et ayant à disposition des tests sérologiques performants (spécificité).

Dans les populations des régions où sévissent des infections transmissibles par des vecteurs (insectes et acariens), l'emploi individuel de répulsifs cutanés et vestimentaires ainsi que l'épandage d'insecticides ne peuvent se concevoir que pendant des phases épidémiques, en raison de leurs coûts et de leur toxicité potentielle. Sur le long terme, mieux vaut privilégier, selon l'agent pathogène, cause potentielle de méningo-encéphalite, l'hygiène corporelle et alimentaire, une modification des comportements et un respect de l'environnement.

Recommandations aux voyageurs

Les statistiques disponibles montrent que la survenue d'une méningo-encéphalite est très rare au cours ou au décours d'un séjour dans une région tropicale. Le risque sera cependant d'autant plus faible que le voyageur partira bien vacciné contre les maladies infectieuses, cosmopolites et tropicales, qui sont la cause potentielle de méningo-encéphalite.

La protection personnelle antivectorielle (répulsifs cutanés et vestimentaires, vêtements couvrants, moustiquaire) contre les moustiques, les phlébotomes, les tiques, les mouches et les punaises, est essentielle.

L'observance de règles d'hygiène corporelle et alimentaire, un choix raisonné des lieux de séjour, l'éloignement des animaux mordeurs, l'absence de comportement sexuel à risque complètent les recommandations sanitaires.

En cas de survenue de manifestations neuropsychiques, surtout accompagnées de fièvre, le patient ou son entourage porteront à la connaissance du médecin l'antécédent du voyage et son contexte.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs386/fr/

http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150828#references

Infections oculaires

1. Les infections oculaires en milieu tropical

Trois types d'infections oculaires se rencontrent en milieu tropical :

- des infections oculaires spécifiques, qui ne se rencontrent que dans cet environnement. Il s'agit essentiellement du trachome et de l'onchocercose, deux maladies qui peuvent évoluer vers des complications graves, cause de cécité bilatérale. Ce sont essentiellement ces deux maladies qui seront développées dans ce chapitre ;
- des infections oculaires d'origine bactérienne, virale ou mycosique qui se rencontrent partout dans le monde et qui peuvent être vues à des stades tardifs là où l'accès aux soins est tardif ou déficient. Il s'agit par exemple de la conjonctivite néo natale, des kératoconjonctivites virales épidémiques, des ulcères cornéens graves, des complications oculaires de la rougeole ;
- des infections oculaires qui font partie d'une maladie infectieuse en tant que localisation particulière, au niveau de l'œil, comme c'est le cas par exemple du VIH/SIDA, de la tuberculose, de la lèpre, de la candidose et de nombreuses parasitoses telles que la loaose, la toxoplasmose, la toxocarose, les migrations larvaires et les impasses parasitaires (cysticercose). La prise en charge des manifestations oculaires se confond avec celle de la maladie responsable, même si un traitement chirurgical peut s'avérer parfois nécessaire.

Les infections oculaires peuvent être d'origine bactérienne, virale, mycosique ou parasitaire.

Sur le plan clinique, le syndrome d'infection oculaire est celui des conjonctivites et kératoconjonctivites bactériennes ou virales. Il est caractérisé par une sensation de brûlure et/ou de corps étranger. Des sécrétions muqueuses ou purulentes sont observées sur les cils et dans le cul de sac conjonctival, les conjonctives palpébrales et bulbaires sont hyperhémiées. L'acuité visuelle peut être diminuée, ce qui représente un critère de gravité.

En règle générale, la prise en charge consiste en l'instillation d'un collyre antibiotique. En l'absence d'amélioration après cinq jours de traitement, ou bien en cas de diminution de l'acuité visuelle, le patient doit être adressé à un service spécialisé.

2. Le trachome

Selon la définition de l'OMS, le trachome est une kérato-conjonctivite transmissible, due à *Chlamydia trachomatis*, d'évolution généralement chronique, caractérisée par la formation de follicules, d'une hyperplasie papillaire, d'un pannus cornéen entraînant des lésions cicatricielles typiques.

Autrefois répandu dans le monde entier, le trachome ne pose plus de problème de santé publique que dans les pays les plus défavorisés, notamment en Afrique sahélienne. Ainsi, toujours selon l'OMS, environ 154 millions de personnes vivent dans des zones endémiques nécessitant des mesures de lutte et près de 2 millions seraient aveugles du fait des complications. A cet égard, le trachome reste la première cause de cécité d'origine infectieuse même si le nombre de cas diminue chaque année grace aux efforts de lutte de mieux en mieux coordonnés et financés.

C'est à travers le développement économique et social que l'endémie trachomateuse recule. A l'inverse, là où pour des raisons politiques ou économiques les conditions d'hygiène se dégradent, de nouvelles « poches » de trachome sont susceptibles d'apparaître ou de s'étendre.

Du fait de son histoire naturelle, le risque de contagion pour un voyageur se rendant en zone d'endémie trachomateuse peut être considéré comme nul.

2.1. Épidémiologie

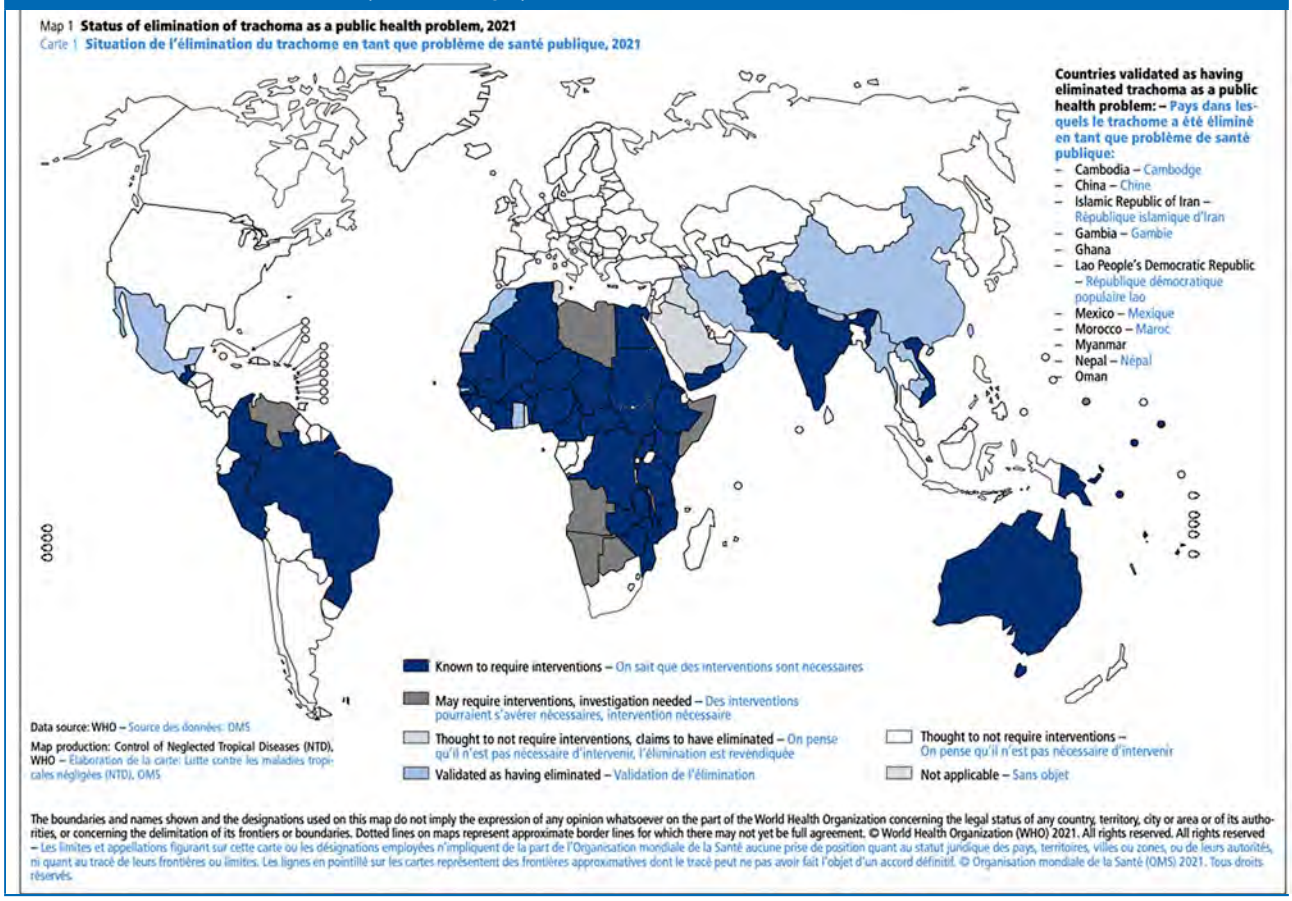
La distribution géographique du trachome n'est pas homogène, même si, globalement, elle correspond à la « ceinture de pauvreté » du globe. En zone d'endémie la situation peut être extrêmement contrastée d'un village à l'autre : on peut observer des villages où la prévalence dépasse 30 % alors que dans d'autres, très proches, le trachome est quasiment absent. Malgré des progrès de plus en plus rapides, ces « poches » épidémiologiques se rencontrent dans une aire qui englobe l'Afrique du Nord, l'Afrique subtropicale, le Moyen-Orient, le sous-continent indien, l'Asie du Nord-Est, l'Australie, certaines îles du Pacifique et l'Amérique latine (figure 1). Un système

mondial de cartographie (Tropical Data) a été mis en place pour identifier les districts sanitaires nécessitant une intervention. Ce système permet aussi de suivre les progrès réalisés ainsi que l'atteinte des critères d'élimination en tant que problème de santé publique.

L'urbanisation fait généralement reculer le trachome. Au contraire les quartiers défavorisés et les bidonvilles constituent généralement des foyers très actifs. Seule une investigation épidémiologique est donc susceptible de mettre en évidence le problème que peut poser le trachome dans une région : les trachomateux, appartenant aux couches les plus défavorisées de la population, ne viennent guère consulter. Même les complications graves sont souvent considérées comme faisant partie de l'ordre normal des choses.

La distribution du trachome dans la population varie en fonction de la prévalence : plus la maladie est répandue et sévère, plus elle débute tôt. Dans les communautés les plus sérieusement touchées, la plupart des enfants sont infectés dès l'âge d'un ou deux ans. Ils constituent donc un réservoir d'autant plus vaste qu'ils représentent une proportion importante de la population. Dans les communautés moins atteintes l'apparition de la maladie se fait généralement plus tardivement et son évolution est souvent moins grave.

Figure 1. Répartition du Trachome dans le monde, OMS 2020
(Relevé Épidémiologique Hebdomadaire, numéro 31, 6 août 2021)



2.1.1. Complexe pathogène

L'agent pathogène est *Chlamydia trachomatis*, une petite bactérie de 300 nm dont le cycle est obligatoirement intracellulaire. Dans les cellules épithéliales de la conjonctive les bactéries entraînent la formation d'inclusions cytoplasmiques non spécifiques visibles au microscope optique. Dans ces inclusions les bactéries forment des « corps initiaux », sensibles aux antibiotiques, qui se fragmentent en « corps élémentaires », résistants, allant infecter d'autres cellules. *Chlamydia trachomatis* est incriminée au cours du trachome, d'infections urogénitales, de pneumopathies chez les nouveau-nés, du syndrome oculo-urétro-synovial et des conjonctivites à inclusions du nouveau-né et de l'adulte (« conjonctivite des piscines »). La sérologie permet d'identifier plusieurs sérotypes dont A, B et Ba qui sont responsables du trachome. Le réservoir de germes est humain. Les enfants trachomateux hébergent *Chlamydia trachomatis* au niveau des conjonctives mais aussi du rhino-pharynx.

2.1.2. Transmission

La contamination et les réinfections entre enfants se font par plusieurs voies : essentiellement les mains mais aussi le linge sale et les sécrétions rhinopharyngées. Les mouches – spécifiquement *Musca sorbens* qui se nourrit des sécrétions oculaires – peuvent jouer le rôle de transmetteurs passifs.

2.1.3. Facteurs de risque

Le trachome est généralement plus grave pour le sexe féminin, probablement en raison d'une plus grande exposition à l'agent infectieux. En effet ce sont les femmes, qui tout au long de leur vie, sont au contact des enfants trachomateux. Les autres facteurs de risque identifiés sont de nature socio-économique : défaut d'hygiène collective, manque d'eau, promiscuité et saleté du visage. Par contre, la malnutrition n'est pas, en soi, un facteur de risque. Au total c'est tout ce qui favorise l'exposition répétée à *C. trachomatis* qui aggrave la maladie.

2.2. Physiopathologie

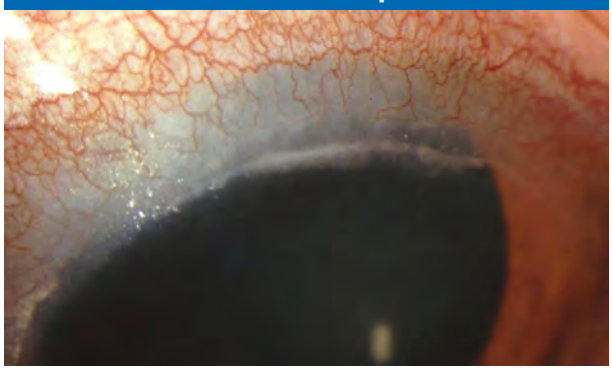
L'infection par *Chlamydia trachomatis* est limitée aux cellules épithéliales. La réponse immunitaire humorale est peu importante et se traduit par l'apparition d'anticorps dans le sérum et dans les larmes. L'immunité cellulaire est marquée par la formation, dans la couche sous épithéliale de la conjonctive, de follicules lymphoïdes et d'infiltrats de plasmocytes, de lymphocytes et de macrophages contenant des corps élémentaires trachomateux. L'épithélium conjonctival s'amincit et les cellules à mucus disparaissent, ce qui rend l'œil trachomateux plus sensible aux infections. Cette réaction immunitaire cellulaire (où prédominent les lymphocytes T), puis la nécrose des centres germinatifs lymphocytaires sont responsables de la réaction cicatricielle du tissu conjonctif aboutissant à une déformation de la paupière (trichiasis). La fibrose, évolutive, est favorisée par les réinfections.

Les expérimentations animales ont montré qu'une inoculation isolée ne provoque qu'un trachome bénin, guérissant rapidement, spontanément et sans séquelles. A l'inverse il faut de multiples ré infestations par *C. trachomatis* pour que s'installe une inflammation trachomateuse sévère, potentiellement cécitante.

2.3. Histoire naturelle

Le trachome commence tôt dans l'enfance. Il est alors caractérisé par une inflammation chronique de la conjonctive tarsale supérieure, avec envahissement de la cornée par un voile vasculaire qui descend du limbe vers le centre de la cornée appelé pannus (photo 1). Ce stade inflammatoire représente la phase active et contagieuse de la maladie.

Photo 1. Pannus supérieur

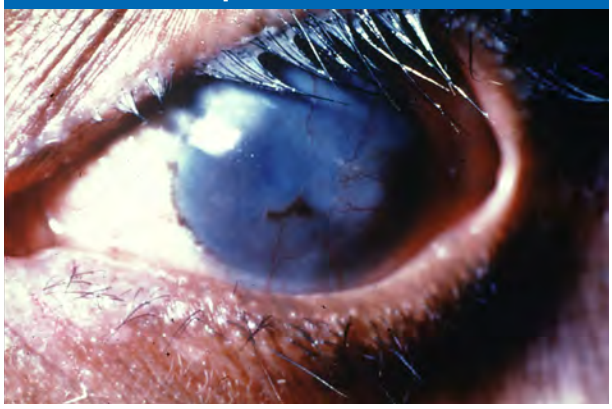


L'inflammation trachomateuse, en milieu hyper endémique, persistera quelques années avant d'évoluer vers la cicatrisation qui pourra se faire selon deux modalités :

- soit l'inflammation est restée modérée et l'évolution se fera vers la guérison spontanée, au prix de quelques cicatrices conjonctivales minimes, sans conséquences fonctionnelles, c'est le trachome cicatriciel bénin ;
- soit l'inflammation conjonctivale a été intense et prolongée : la cicatrisation pourra alors dépasser son but et entraîner une fibrose rétractile de la paupière supérieure. Il s'agit alors d'un trachome cicatriciel grave, susceptible d'aboutir à un entropion-trichiasis, c'est-à-dire à une déformation de la paupière supérieure qui amène les cils au contact de la cornée. Le frottement des cils à chaque clignement entretient une érosion cornéenne particulièrement douloureuse, souvent surinfectée, qui évoluera vers une cécité complète et irréversible par opacification de la cornée (photo 2).

C'est donc le nombre de réinfections qui détermine le risque d'évolution vers la cécité.

Photo 2. Entropion-trichiasis trachomateux et opacité cornéenne



2.4. Symptomatologie

Au cours de la phase inflammatoire – c'est-à-dire dans l'enfance – les signes fonctionnels sont discrets : gêne oculaire, picotements, sensation de sable dans les yeux. A l'âge adulte, se développe un syndrome de sécheresse oculaire, responsable d'une gêne chronique importante. Lorsqu'il existe un entropion-trichiasis associé, on note un larmoiement et une photophobie. La baisse d'acuité visuelle, souvent bilatérale, est tardive, contemporaine de l'opacification du centre de la cornée.

L'examen clinique se fait après retournement de la paupière supérieure. A l'état normal la conjonctive tarsale est parcourue par un réseau vasculaire vertical, parfaitement visible à travers une muqueuse mince et lisse.

Le Trachome Inflammatoire, encore appelé trachome actif ou floride, est caractérisé par la présence de trois signes très évocateurs : les papilles, les follicules et le pannus.

- L'hyperplasie papillaire se présente comme un semis de points rouges microscopiques. La conjonctive est œdémateuse et cet épaississement estompe plus ou moins le réseau vasculaire sous-jacent.
- Les follicules sont des formations sphériques, translucides, jaunâtres, de la taille d'une tête d'épingle soit environ 0,5 mm de diamètre (photo 3). A la pression ils éclatent en libérant un liquide gélatineux.
- Le pannus cornéen, est constitué d'un voile opalescent et vascularisé qui descend du limbe supérieur vers le centre de la cornée.

Photo 3. Hyperplasie papillaire + Follicules

Dans le Trachome Cicatriciel il n'y a plus ni follicules ni papilles ; par contre la conjonctive tarsale supérieure est parcourue de cicatrices linéaires plus ou moins ramifiées qui convergent vers le bord libre de la paupière en déterminant un sillon : ligne d'Arlt (photo 4). Le tarse est déformé, bosselé, parfois recouvert de concrétions jaunâtres. Lorsque la rétraction cicatricielle est intense il se formera un entropion-trichiasis avec déformation de la paupière supérieure « en accent circonflexe » et déviation des cils vers le globe oculaire (photo 5).

Photo 4. Cicatrices stellaires et linéaires (ligne d'Arlt)

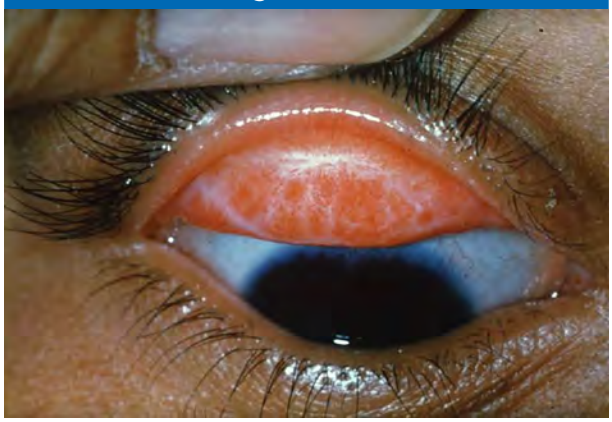
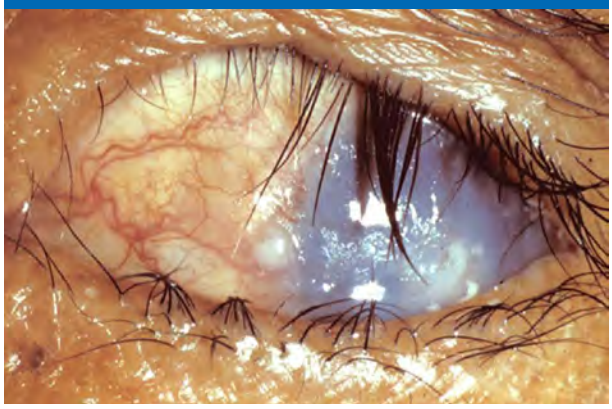


Photo 5. Entropion-trichiasis trachomateux

Au niveau de la cornée la cicatrisation du pannus laisse une opacité en croissant de lune ou des opacités brunes, rondes, en pointillé au niveau du limbe. Dans les formes graves, notamment lorsque il existe un entropion-trichiasis, l'opacification cornéenne peut être très étendue et affecter l'axe visuel. Au stade ultime la cornée devient opaque, blanche, irrégulière, sèche, réalisant l'aspect classique d'œil de statue (photo 6).

Photo 6. « Œil de statue »



2.5. Classification

Plusieurs systèmes de classification ont été proposés. A l'heure actuelle c'est la « codification simplifiée », recommandée par l'OMS, qui est la plus utilisée en raison de sa simplicité et de sa reproductibilité. Elle représente aussi une aide efficace au diagnostic clinique.

Cette méthode consiste simplement à noter la présence ou l'absence de 5 signes, indépendamment les uns des autres :

- **TF :** inflammation trachomateuse folliculaire : présence d'au moins 5 follicules au niveau des 2/3 inférieurs de la conjonctive tarsale supérieure. Les follicules proches du cul-de-sac conjonctival, non pathognomoniques, ne sont pas pris en considération (photo 7).

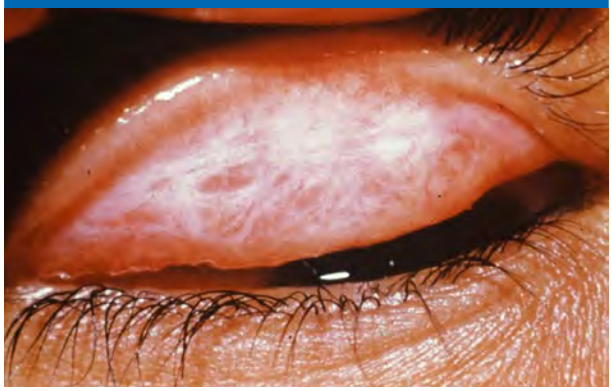
Photo 7. Stade TF

- **TI :** inflammation trachomateuse intense : épaississement inflammatoire prononcé de la conjonctive tarsale (papilles) tel que plus de la moitié des vaisseaux conjonctivaux profonds sont rendus invisibles (photo 8).

Photo 8. Stade TI

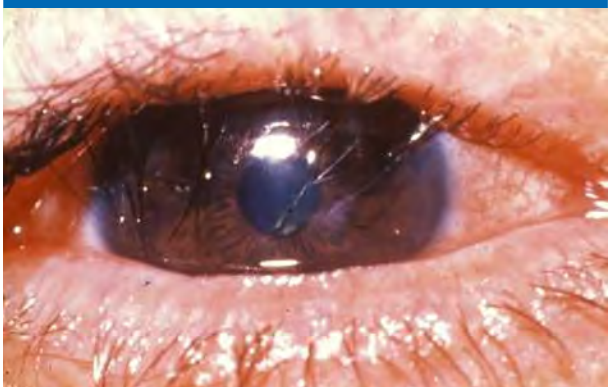
- **TS :** cicatrices conjonctivales trachomateuses : présence de cicatrices linéaires ou stellaires sur la conjonctive tarsale supérieure (photo 9).

Photo 9. Stade TS



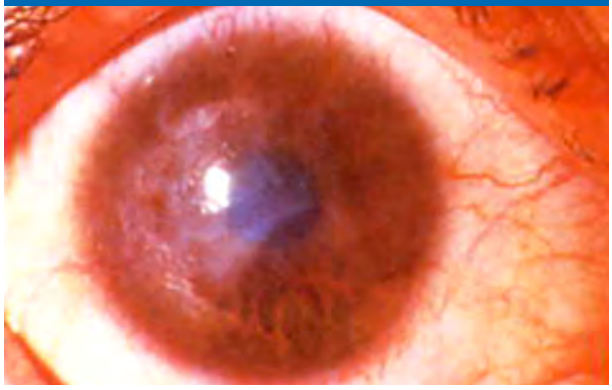
- **TT :** trichiasis trachomateux : 1 cil au moins frotte sur la globe oculaire (photo 10). Seuls les cils provenant de la paupière supérieure doivent être considérés.

Photo 10. Stade TT



- **CO :** opacité cornéenne : une partie au moins du bord de la pupille apparaît trouble à travers la zone opaque (photo 11).

Photo 11. Stade CO



Plusieurs signes peuvent coexister chez un même patient : par exemple TF+TS chez un trachomateux présentant un début de cicatrisation conjonctivale. Il ne s'agit donc pas d'une classification au sens strict du terme, mais plutôt d'un système de codification permettant d'analyser la situation épidémiologique au sein d'une communauté. Le taux de Trachome inflammatoire Folliculaire (TF) renseigne sur le potentiel de transmission du trachome alors que le taux de Trachome inflammatoire Intense (TI) permet d'évaluer le risque d'évolution vers la cécité. Des critères ont été établis pour définir les niveaux d'endémie et le type d'intervention nécessaire.

2.6. Diagnostic

Le diagnostic clinique est généralement évident en zone d'endémie. Dans les cas isolés ou douteux, le diagnostic de trachome sera retenu s'il existe au moins deux des quatre signes suivants :

- follicules sur la conjonctive tarsale supérieure ;
- follicules limbiques ou leurs séquelles ;
- pannus vasculaire au niveau du limbe supérieur ;
- cicatrisation conjonctivale caractéristique.

Le diagnostic biologique, par PCR, n'est utilisé qu'à des fins de recherche. Il est à noter que la corrélation entre les résultats biologiques et l'examen clinique n'est pas parfaite. En effet les follicules n'apparaissent pas immédiatement après l'infection et ne régressent que lentement après son élimination.

2.7. Traitement

2.7.1. Trachome inflammatoire

A l'échelle individuelle, deux schémas thérapeutiques existent :

- soit collyre azithromycine 1 %, deux fois par jour pendant trois jours ;
- soit azithromycine, *per os* en prise unique à la dose de 20 mg/kg.

Ces schémas thérapeutiques ont remplacé la chlortétracycline pommade à 1 %, tous les jours pendant 6 semaines.

En zone d'endémie, le traitement sera appliqué en fonction de la situation épidémiologique, mesurée chez les enfants de 1 à 10 ans :

- si la prévalence de TF est supérieure ou égale à 10 % on procèdera à un traitement de masse annuel (toute la population est traitée), à renouveler au moins pendant trois ans. Si la prévalence est supérieure à 30 % on procédera d'emblée à une administration pendant cinq ans. Une nouvelle enquête sera réalisée à l'issue pour déterminer si le traitement de masse doit être continué ou non ;
- si la prévalence de TF est inférieure à 10 % mais supérieure ou égale à 5 % on procèdera à un seul traitement de masse ;
- si la prévalence de TF est inférieure à 5 % le trachome actif peut être considéré comme éliminé en tant que problème de santé publique. Seule une surveillance s'impose.

2.7.2. Trachome cicatriciel

Le trachome cicatriciel bénin ne nécessite aucun traitement autre que celui de la sécheresse oculaire lorsqu'elle est gênante. Par contre l'entropion-trichiasis doit être impérativement opéré. Il existe plusieurs techniques chirurgicales, dont la majorité peut être pratiquée à l'aide d'une instrumentation simple, par du personnel non spécialisé mais ayant reçu une formation adéquate. Ces interventions chirurgicales sont souvent pratiquées au cours de campagnes de dépistage.

Les opacités cornéennes pourraient théoriquement bénéficier d'une greffe de cornée. Cependant, même si ce traitement était disponible, la dégradation de la surface oculaire rendrait le pronostic extrêmement réservé. C'est donc souvent des techniques palliatives (iridectomies optiques) qui sont utilisées. Leurs résultats sont généralement très modestes.

2.7.3. Traitement préventif du trachome cécitant

Il vise à éviter la contamination et les réinfections intrafamiliales. L'adoption de mesures d'hygiène aussi simples que le lavage du visage des enfants ou la construction de latrines sont susceptibles de diminuer la prévalence et la gravité du trachome.

Malgré plusieurs tentatives, aucun vaccin n'est actuellement au point pour prévenir le trachome.

C'est donc l'approche communautaire qui est utilisée pour prévenir le trachome cécitant et l'éliminer à terme en tant que problème de santé publique.

Celle-ci, développée par l'OMS, est connue sous l'acronyme de « **CHANCE** ». Cette approche combine :
- la CHirurgie du trichiasis,
- l'Antibiothérapie des cas de trachome inflammatoire,
- la promotion de l'hygiène individuelle (« Nettoyage du visage »),
- les « Changements de l'Environnement » pour une meilleure hygiène collective, notamment à travers la gestion des déchets et l'approvisionnement en eau.

Du fait de leur nature, ces actions nécessitent non seulement une véritable coopération entre les différents secteurs (santé, eau, assainissement, éducation…) mais aussi une participation active et prolongée de la part des populations concernées.

La mise en place de cette stratégie est coordonnée à l'échelle internationale par « l'Alliance OMS pour l'élimination du trachome cécitant d'ici 2020 » mieux connue sous son acronyme « GET 2020 ». Cette alliance bénéficie d'un don d'antibiotique (azithromycine), mis à disposition des pays où le trachome est endémique par l'International Trachoma Initiative, ainsi que du soutien d'une coalition d'ONG spécialisées qui collaborent étroitement avec le programme de Maladies Tropicales Négligées (voir le chapitre « Santé mondiale, Maladies tropicales négligées »). La lutte contre le trachome a ainsi connu une accélération très importante au cours des dernières années : de moins d'un million de personnes traitées en 2000, à 38 millions en 2010, 75 millions en 2015 et 91 % en 2019. Malgré ces progrès le taux de couverture atteint à peine 60 % des besoins. La prise en charge chirurgicale des trichiasis trachomateux représente le défi le plus complexe. En 2021 onze pays (Cambodge, Chine, Gambie, Ghana, Iran, Laos, Maroc, Mexique, Myanmar, Népal, et Oman) ont été officiellement validés comme ayant éliminé le trachome en tant que problème de santé publique. Quatre autres pays ont indiqués avoir atteint les cibles pour l'élimination (Arabie Saoudite, Iraq, Togo et Tunisie). L'Ethiopie reste le pays le plus sévèrement affecté.

3. Onchocercose ou cécité des rivières

L'onchocercose est une parasitose cutanéo-dermique due a une filaire, *Onchocerca volvulus*.

Aussi connue sous le nom de « cécité des rivières » du fait de ses graves complications oculaires et de sa distribution à proximité des cours d'eau, elle a des effets économiques et sociaux dévastateurs

L'onchocercose est endémique dans 34 pays : 31 en Afrique intertropicale, 2 en Amérique centrale et du sud (Brésil et Vénézuela) et un en Asie (Yémen). Vingt et un millions de personnes sont infectées par *O. volvulus* (figure 2). Parmi elles, il y aurait environ 1,5 millions de personnes ayant une atteinte visuelle grave (cécité ou déficience visuelle).

L'onchocercose est traitée dans le chapitre « Filarioses ». Seules les complications oculaires sont présentées ici. Celles-ci sont étroitement corrélées à la charge microfilarienne tant au niveau individuel que communautaire. La fréquence et la gravité des complications oculaires varient selon la localisation géographique, ce qui a amené à opposer « l'onchocercose de savane », fortement cécitante, à « l'onchocercose de forêt » beaucoup plus rarement responsable de lésions oculaires sévères.

Les complications oculaires surviennent à l'âge adulte et peuvent affecter, dans des proportions variables, la plupart des structures oculaires.

3.1. Signes fonctionnels

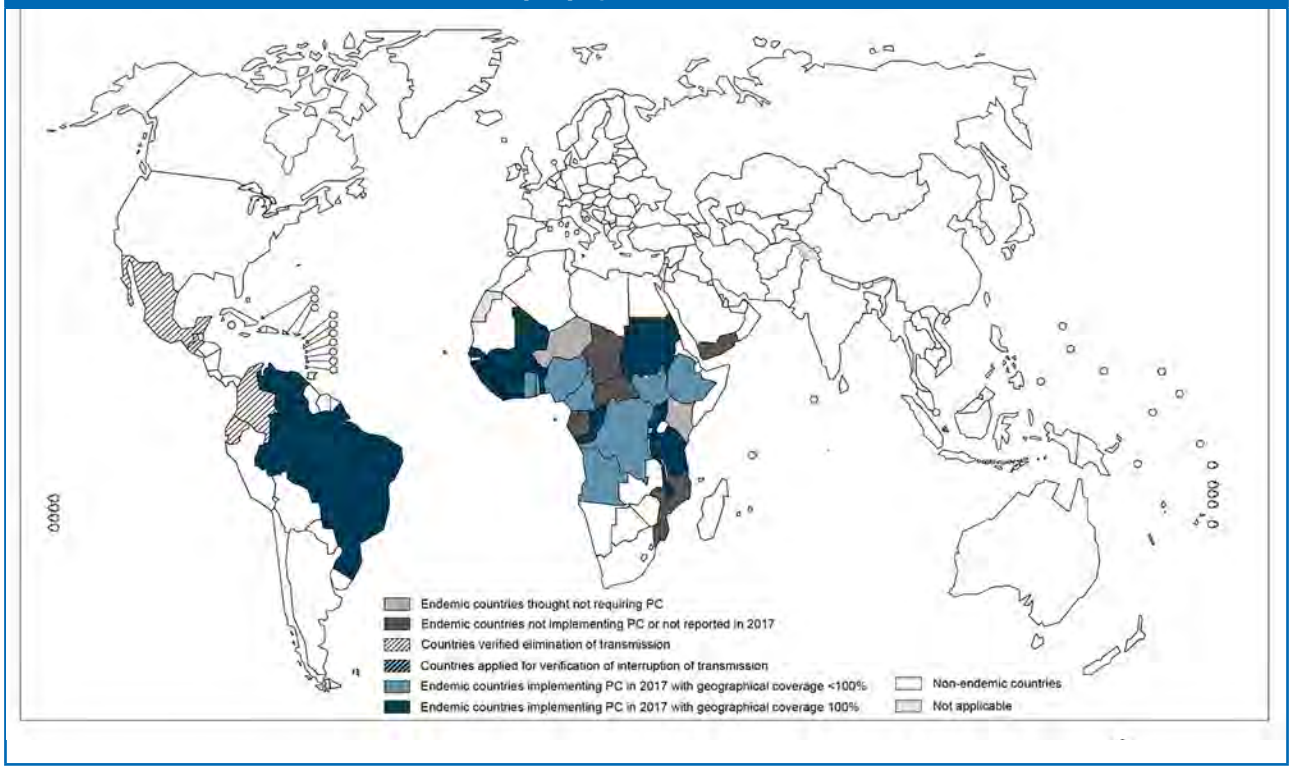
Les signes fonctionnels dépendent des processus pathologiques en cours :
- baisse d'acuité visuelle, généralement bilatérale et asymétrique, évolutive, accompagnée d'un rétrécissement du champ visuel, pouvant aboutir à la cécité complète,
- héméralopie, traduisant une atteinte chorio-rétinienne débutante,
- prurit oculaire et sensation de corps étranger,
- douleurs oculaires, notamment lors de complications inflammatoires aiguës.

3.2. Présence de microfilaires mortes ou vivantes

Les microfilaires peuvent être observées au biomicroscope (lampe à fente) :
- dans la cornée, soit vivantes – se mouvant très lentement –, soit le plus souvent mortes, entières ou bien en cours de lyse, se présentant alors comme de fins pointillés,

- dans le cristallin, avec les mêmes aspects,
- dans la chambre antérieurs de l'œil, se mouvant rapidement dans l'humeur aqueuse, fuyant la lumière du biomicroscope. Des épreuves de provocations peuvent êtres utilisées pour favoriser leur observation, comme par exemple la mise en position tête baissée ou bien le massage du globe oculaire. Les microfilaires mortes peuvent aussi s'accumuler dans la partie inférieure de l'angle irido-cornéen, formant un pseudo-hypopion onchocerquien.

Figure 2. Distribution géographique de l'onchocercose dans le monde et état de la chimioprophylaxie en 2017. OMS



3.3. Lésions du segment antérieur

Les kératites sont fréquentes. Au début de l'évolution il s'agit de kératites numulaires, formées d'infiltrats inflammatoires d'environ 0,5 mm autour des microfilaires intracornéennes. Si la charge filarienne est élevée, les infiltrats sont nombreux et peuvent devenir coalescents, formant une opacité cornéenne semi lunaire qui envahit progressivement la cornée, de bas en haut (photo 12). Au stade ultime, toute la cornée est envahie, formant une kératite sclérosante onchocerquienne qui, à elle seule, peut être responsable de cécité (photo 13).

Photo 12. Kératitie sclérosante semi-lunaire

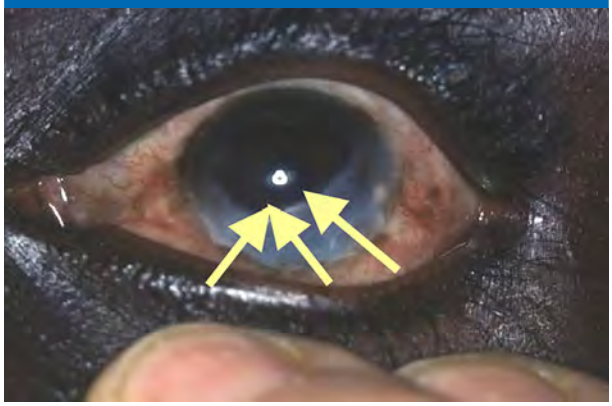
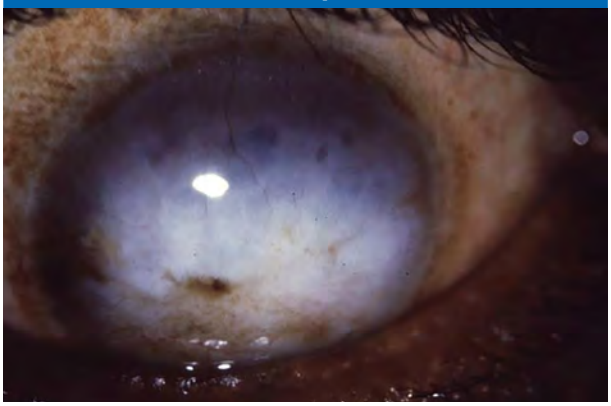


Photo 13. Kératite sclérosante onchocerquienne



3.4. Uvéites

Les atteintes inflammatoires peuvent affecter toutes les parties du tissu uvéal, entrainant des uvéites antérieures (irido-cyclites), intermédiaires et/ou postérieures. Ces uvéites, souvent torpides, n'ont pas de caractéristiques cliniques spécifiques et sont génératrices de complications telles que le glaucome secondaire et la cataracte.

3.5. Lésions du segment postérieur

Les choriorétinites représentent les lésions onchocerquiennes les plus graves. Souvent asymptomatiques au début en raison d'une localisation initiale à distance de la macula, elles entrainent rapidement une baisse majeure de l'acuité visuelle dès que celle-ci est affectée. A terme, la choriorétine est complètement détruite par un mécanisme auto-immun (photo 14).

Les neuropathies optiques inflammatoires sont devenues rares (elles étaient souvent provoquées par la prise de diéthylcarbamazine). Les neuropathies optiques atrophiques sont secondaires à la dégénérescence choriorétinienne (photo 15).

Photo 14. Choriorétinite onchocerquienne

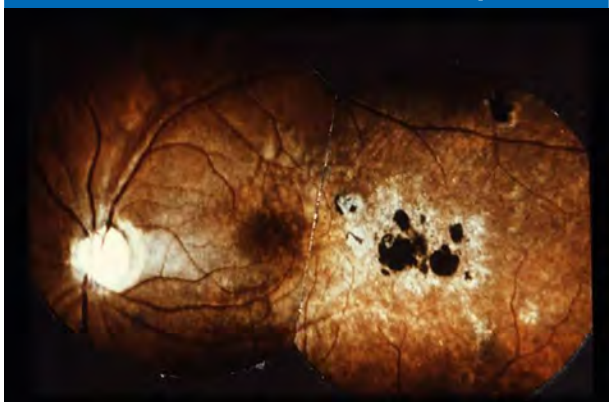
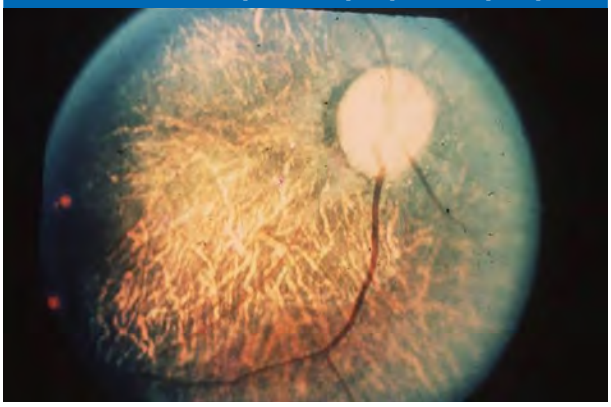


Photo 15. Neuropathie optique atrophique



3.6. Traitement ophtalmologique et évolution

Le traitement local est celui des complications oculaires, notamment des uvéites et des glaucomes. L'effet du traitement par l'ivermectine dépend du stade évolutif. Si les lésions cornéennes telles que les kératites nodulaires et les stades initiaux de kératites sclérosantes sont susceptibles de régresser, les atteintes choriorétinennes sévères sont définitives, ce qui souligne l'importance de la précocité de la mise sous traitement antiparasitaire.

4. Infections oculaires ubiquitaires fréquentes en milieu tropical

La fréquence et parfois la gravité de ces infections oculaires sont déterminées par les conditions d'hygiène déficientes, responsables de la transmission et surtout par l'absence d'accès aux soins, responsable de la gravité de l'évolution.

4.1. Conjonctivite du nouveau-né

On désigne sous ce terme les conjonctivites aiguës survenant chez un enfant de moins de 30 jours provoquées par une contamination lors de la délivrance vaginale (voir le chapitre « Écoulement vaginal »). Deux agents sont responsables de la plupart des cas :

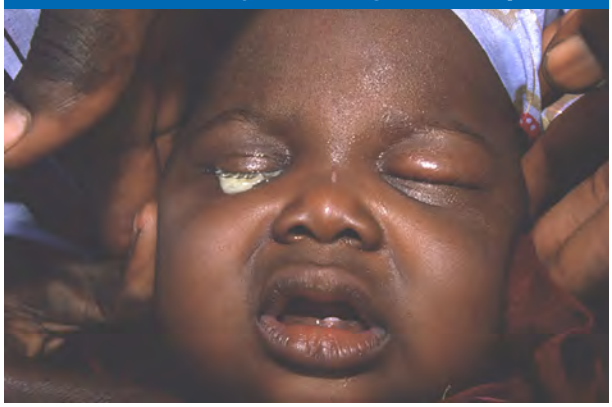
- *Neisseria gonorrhoeae* qui provoque les formes les plus graves et qui peut rapidement entrainer la cécité ;
- *Chlamydia trachomatis* (sérotypes D, E et G, agents des chlamydioses génitales), qui n'entraine pas de complications graves.

4.1.1. Examen clinique

L'examen met en évidence une hyperhémie et un œdème des conjonctives bulbaires et tarsiennes accompagnés de secrétions purulentes.

La conjonctivite à gonocoque est plus précoce (du premier au treizième jour) et plus sévère. Le pus, verdâtre, est très abondant, s'accumulant derrière des paupières collées entre elles (photo 16). L'atteinte de la cornée est précoce, se manifestant par un œdème épithélial diffus et des infiltrations blanches du limbe évoluant généralement rapidement vers l'ulcération et la perforation de la cornée. Le processus cicatriciel se traduit par un envahissement vasculaire de la cornée qui se soldera par une opacité (taie) responsable d'une baisse majeure ou de la perte totale de la vision.

Photo 16. Conjonctivite gonococcique



La conjonctivite néonatale à *Chlamydia* est plus tardive (du cinquième au quatorzième jour). Les sécrétions sont moins abondantes mais des fausses membranes conjonctivales peuvent se former sur la conjonctive à la deuxième semaine en l'absence de traitement.

4.1.2. Diagnostic et traitement

Du fait de sa gravité et de la rapidité d'apparition des complications, toute conjonctivite du nouveau né doit être considérée comme gonococcique, jusqu'à preuve du contraire.

Le traitement préconisé par l'OMS associe :
- l'injection IM d'une dose unique d'antibiotique (céfotaxime 100 mg/kg, ceftriaxone 25 mg/kg ou kanamycine 25 mg/kg),
- le lavage des culs de sac conjonctivaux au sérum physiologique suivi d'une application de pommade tétracycline 1 % toutes les heures a J1, toutes les trois heures à J2 puis toutes les six heures pendant 10 jours.

Si la conjonctivite gonococcique est formellement exclue, le traitement sera uniquement local : soit pommade tétracycline 1 % comme ci-dessus, soit collyre azithromycine 1 % 2 fois par jour pendant 3 jours.

Dans tous les cas le traitement de la mère et du (des) partenaire(s) s'impose.

La prophylaxie doit être systématique et repose sur l'application, dès la naissance, de pommade tétracycline à 1 % ou de collyre (erythromycine 0,5 % ou azithromycine 1 %).

4.2. Kératoconjonctivites épidémiques

Les kératoconjonctivites épidémiques sont essentiellement virales, causées par des adénovirus. Elles sont extrêmement contagieuses et se propagent par vagues épidémiques, notamment au sein des écoles. Les sérotypes 8, 19 et 37 sont ceux qui sont le plus fréquemment incriminés.

Le tableau clinique associe :
- une hyperhémie conjonctivale intense, parfois associée à un œdème conjonctival,
- des follicules sur la conjonctive palpébrale,
- des sécrétions conjonctivales très abondantes mais non purulentes, sauf surinfection.

L'atteinte est asymétrique et il existe fréquemment une adénopathie prétragienne du côté le plus affecté.

Fréquemment, les kératoconjonctivites épidémiques se compliquent par l'apparition de lésions cornéennes : kératite ponctuée superficielle puis infiltrats cornéens superficiels qui entrainent une photophobie, une impression de corps étranger et une baisse d'acuité visuelle.

Le traitement vise à éviter une surinfection bactérienne (collyre antiseptique ou antibiotique à large spectre) ou à prendre en charge les complications cornéennes. Cette prise en charge implique l'instillation de corticostéroïdes et nécessite donc un examen oculaire spécialisé.

Une forme particulière de kératoconjonctivites épidémiques mérite d'être individualisée : les kératoconjonctivites hémorragiques. Celles-ci sont dues aux virus Coxsackie A24 et enterovirus E70.

Sur le plan clinique ces kératoconjonctivites épidémiques se distinguent par l'existence d'hémorragies sous conjonctivales parfois assez étendues et qui peuvent être très impressionnantes (photo 17). Elles se résorbent en 7 à 12 jours. Les complications cornéennes sont rares. La prise en charge thérapeutique est la même.

Dans tous les cas la prévention repose sur les règles d'hygiène élémentaires.

Photo 17. Conjonctivite hémorragique

4.3. Ulcères cornéens en milieu tropical

En milieu tropical, les ulcères cornéens sont plus fréquents et plus graves que dans les pays industrialisés. Ils peuvent être d'origine bactérienne, fongique ou parasitaire. Ils apparaissent après une altération de l'épithélium cornéen, souvent après un microtraumatisme. L'utilisation de préparations traditionnelles pour traiter des traumatismes oculaires représente une forme de contamination assez répandue.

Les ulcère cornéens bactériens sont essentiellement dus à *Staphylococcus* sp. et à *Pseudomonas æruginosa*.

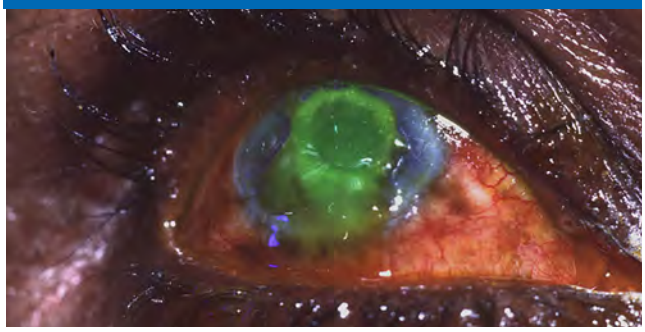
Les kératites fongiques sont fréquentes (environ 30 % des cas) et peuvent être dues à *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* et *Fusarium* sp.

En milieu tropical, les kératites à *Acanthamœba* sont relativement fréquentes (jusqu'à 20 % dans certaines zones) et ne sont pas l'apanage des porteurs de lentilles de contact. Elles sont responsables de formes graves et sont associées à une mycose dans un tiers des cas. L'inoculation d'*Acanthamœba* se fait souvent par le biais d'un traitement traditionnel.

Le tableau clinique associe : une baisse d'acuité visuelle, une photophobie et des douleurs oculaires intenses. A l'examen l'œil est rouge et il existe des sécrétions.

La cornée présente une ulcération qui peut être plus facilement identifiée grâce à l'instillation d'une goutte de collyre à la fluorescéine (photo 18).

Photo 18. Ulcère cornéen coloré par la fluorescéine



Seul l'examen spécialisé au biomicroscope peut permettre de faire des hypothèses quant à la nature de l'agent infectieux.

L'évolution se fait vers la guérison spontanée ou bien vers une extension progressive de l'ulcération aussi bien en superficie qu'en profondeur qui laissera en cicatrisant une opacité cornéenne partielle ou totale. Au pire, l'ulcère cornéen aboutit à la perforation de l'œil. L'intérieur de l'œil peut aussi devenir infecté, formant ainsi une endophtalmie (photo 19).

Photo 19. Endophtalmie à *Pseudomonas*

Compte tenu de la gravité potentielle des ulcères cornéens, l'évacuation des patients vers un centre spécialisé s'impose. La prise en charge comprendra l'identification du ou des agents responsable et l'instauration d'un traitement spécifique. En attendant les résultats une association de collyres renforcés type « TGV » (ticarcilline, gentalline, vancomycine) est instillée toutes les heures pendant une période de 3 à 5 jours. Un relais par des antibiotiques adaptés à l'antibiogramme est entrepris si un germe est identifié. Une antibiothérapie générale est prescrite en cas d'endophtalmie et/ou de perforation cornéenne. Des injections intravitréennes peuvent être réalisées en cas d'endophtalmie. Un traitement chirurgical à type de greffe de membrane amniotique ou de greffe de cornée à chaud est indiqué en cas de perforation ou en cas d'un mauvais contrôle de l'infection malgré un traitement médical optimal.

En cas de kératite mycosique, des préparations extemporanées de collyre à l'éconazole, au flucanozole ou l'itraconazole peuvent être instillées toutes les heures (voir le chapitre « Antifongiques »). En l'absence de ces traitements, la chlorhexidine 0,2 % peut être utilisée. Les kératites à *Acanthamœba* répondent à des traitements très prolongés de chlorhexidine 0,02 % ou de polyhexamethylene biguanide 0,02 % (voir le chapitre « Antiseptiques et désinfectants »).

4.4. Complications oculaires de la rougeole

Au cours de la rougeole, les complications oculaires peuvent être dues :

- soit à l'action directe du virus sur la cornée et aux complications de celle-ci (surinfection),
- soit aux perturbations de l'état général et notamment le déclenchement d'une avitaminose A.

Lors du classique catarrhe oculo-nasal il existe une atteinte directe de l'épithélium cornéen avec une formation de microvésicules. Celles-ci vont se rompre très rapidement pour laisser place à des micro-ulcérations qui seront responsables d'une photophobie et de douleurs oculaires. Ces micro-ulcérations représentent aussi des portes d'entrée pour tout agent infectieux qui se présente, notamment lors de l'utilisation d'un «collyre» traditionnel (voir le paragraphe 4.3. « Ulcères cornéens »).

A la rougeole s'associent souvent la malnutrition et l'avitaminose A. Cette dernière peut entrainer une kératomalacie, c'est-à-dire une fonte aseptique du tissu cornéen qui se solde au mieux par une taie cornéenne et au pire par une perforation de la cornée. La rougeole représente à cet égard une des principales causes de cécité chez l'enfant (photo 20).

Photo 20. Cécité secondaire à la rougeole

Plusieurs mécanismes pouvant intervenir simultanément, il est souvent impossible de déterminer la part de responsabilité qui revient à chacun d'eux. De toute façon, quel que soit le mécanisme prépondérant, le résultat est le même, sous forme d'une ulcération cornéenne pouvant évoluer très rapidement vers la perte d'un ou des deux yeux.

Le traitement sera donc surtout efficace s'il est préventif. Il repose sur l'instillation d'un collyre antiseptique en cas de catarrhe simple ou de collyre antibiotique à large spectre en cas de sécrétions purulentes. Si l'instillation d'une goutte de fluorescéine met en évidence un ulcère la prise en charge devient alors celle de tout ulcère cornéen. Dans tous les cas, l'administration immédiate de vitamine A s'impose, soit à dose prophylactique (200 000 UI, demi-dose avant un an), soit à dose thérapeutique en cas de kératomalacie avérée (200 000 UI à J1, J2 et J15, demi-dose avant un an).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Trachome :
https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/trachoma/trachoma.html
http://www.trachoma.org/
http://www.trachomaatlas.org/

Onchocercose :
https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis
http://www.mectizan.org/

Atlas d'ophtalmologie :
http://www.atlasophthalmology.com/

Infections par inoculation, morsures (hors rage et envenimations)

1. Épidémiologie

Les morsures et griffures animales, les piqûres ou envenimations par les reptiles et les arthropodes sont extrêmement communes dans les pays tropicaux où elles représentent une cause fréquente de mortalité. La gravité potentielle dépend de l'agressivité de l'animal mordeur et de l'importance des lésions mécaniques, du pouvoir pathogène des agents infectieux inoculés et de la qualité et la précocité de la prise en charge. La gestion de la prévention du tétanos doit être systématique après toute plaie pénétrante, celle de la rage après toute morsure ou griffure par un mammifère qu'il soit sauvage ou domestique. Les prises en charge spécifiques de la rage en post-exposition (voir le chapitre " Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie " et des envenimations sont traitées dans les chapitres correspondants.

Lorsqu'un animal mord, la flore salivaire de l'animal mais aussi la flore cutanée du mordu et la flore de l'environnement vont souiller la plaie. Les conséquences de cette infection peuvent aller de l'oedème inflammatoire et douloureux à des complications fonctionnelles sévères. De nombreux facteurs contribuent à la gravité potentielle de cette morsure tels que le type, le nombre et la localisation, le terrain de la personne mordue (diabète, éthylisme, splénectomie, autres causes d'immunodépression…), le délai de prise en charge, la présence d'un corps étranger au site d'inoculation et la nature de l'animal mordeur (tableau 1).

Les morsures de chiens, les plus fréquentes, concernent majoritairement les enfants entre 1 et 13 ans. L'accident survient dans plus de la moitié des cas en absence de surveillance d'un adulte. Le siège des lésions varie en fonction de l'âge, la face étant plus touchée chez les nourrissons, les bras et les extrémités chez l'adolescent et l'adulte. Les morsures ou griffures de chat concernent plus souvent les adultes, majoritairement des femmes. Elles sont souvent sous-estimées quant à leur risque évolutif alors que les agents infectieux transmis sont les mêmes que ceux du chien.

Tableau 1. Principaux microorganismes pathogènes transmis par mammifère

Agent pathogène	Maladie transmise	Animal vecteur	Traitement
Pasteurella multocida	Pasteurellose	Canidés, félidés…	Amoxicilline
Bartonella henselae	Maladie des griffes du chat	Chat	Azithromycine
Spirillum minus	Sodoku	Rat	Amoxicilline
Streptobaccillus moniliformis	Streptobacillose	Rat	Amoxicilline
Leptospira spp.	Leptospirose	Rongeurs	Amoxicilline
Bacillus anthracis	Charbon	Moutons, bovins	Doxycycline
Erysipelothrix rhusiopathiae	Erysipéloïde (rouget du porc)	Porc, poissons	Amoxicilline
Francisella tularensis	Tularémie	Lièvre, lapin et arthropodes	Doxycycline
Lyssavirus	Rage	Canidés, félidés Chauve-souris et autres mammifères	Vaccin +/- Immunoglobulines

2. Principaux tableaux cliniques

2.1. Morsures de chiens ou de chats

2.1.1. Pasteurellose et germes apparentés

Le tableau clinique le plus fréquent est la surinfection après morsure ou griffure de chien ou de chat. Les signes inflammatoires locaux sont intenses avec une douleur d'apparition rapide après l'agression, dans les 6 heures environ, avec rougeur, oedème, écoulement de sérosité et parfois de pus. Il existe fréquemment une lymphangite et des adénopathies satellites. La fièvre est inconstamment présente. En absence de prise en charge précoce, les complications sont régionales à type d'arthrite aiguë, de phlegmon des gaines ou ténosynovite. Les infections systémiques (bactériémie, méningite, endocardite) sont décrites sur des terrains immunodéprimés (éthylisme, diabète, corticothérapie…). Des arthrites sub-aiguës ou des syndromes algodystrophiques peuvent s'observer. Le diagnostic est avant tout clinique reposant sur les circonstances de survenue, l'intensité du tableau local et l'incubation courte de quelques heures. Il peut être confirmé par la mise en évidence de *Pasteurella multocida*, bacille à Gram négatif, après écouvillonnage de sérosité ou du pus et par hémoculture. Le traitement reste basé sur l'amoxicilline ou la doxycycline pendant 7 à 10 jours.

2.1.2. Maladies des griffes du chat

La maladie fut décrite en 1950 par Robert Debré et *Bartonella henselae* a été isolé en 1992. Le tableau d'adénopathies inflammatoires remonte à quelques semaines après l'inoculation plus souvent par griffure que par morsure, On retrouve parfois des lésions cutanées au site d'inoculation, 3 à 10 jours après l'inoculation.

Les adénopathies inguinales, axillaires ou cervicales peuvent s'accompagner de fièvre, céphalées, douleurs articulaires ou musculaires, splénomégalie. La fistulisation ganglionnaire s'observe dans 10 % des cas. La guérison spontanée est longue.

Le syndrome oculo-glandulaire de Parinaud est une atteinte oculaire avec adénopathie prétragienne par inoculation conjonctivale.

2.2. Morsures de rongeurs

2.2.1. Tularémie

Due à *Francisella tularensis*, bacille à Gram négatif, l'infection tularémique est présente chez de nombreux rongeurs et lagomorphes. Elle se manifeste chez l'homme, après une incubation moyenne de 7 jours, par une ulcération douloureuse avec suppuration au point de morsure et adénopathie satellite dans un contexte fébrile (photo 1). Plus rares sont les formes septicémiques avec complications viscérales, notamment pulmonaires.

Photo 1. Ulcération de tularémie

Le diagnostic repose sur la sérologie et la PCR. Le traitement consiste à administrer de la doxycycline (200 mg/j) ou de la ciprofloxacine (500 mg x 2/j), pendant 14 jours associées dans les formes sévères à un aminoside.

2.2.2. Sodoku

Transmis par la morsure de rat en Asie, du à *Spirillum minus*, le sodoku se manifeste après 2 à 3 semaines d'incubation par un chancre d'inoculation ulcéro-nécrotique avec adénopathie satellite, exanthème généralisé, céphalées,

fièvre (photo 2). Des endocardites sont décrites. Des évolutions fatales en l'absence de traitement sont connues.

Photo 2. Lésions cutanées de sodoku

Le traitement fait appel à l'amoxicilline (2 g/j pendant 7 jours) ou la doxycycline (200 mg/j pendant 7 jours).

2.2.3. Streptobacillose (ou Haverillose)

Transmis par la morsure de rat sauvage en Amérique, du au *Streptobacillus moniliformis*, l'haverilliose se manifeste après une semaine d'incubation par une éruption généralisée avec arthromyalgies (photo 3). Des endocardites, pneumonies, méningo-encéphalites sont rapportées.

Le traitement repose sur l'amoxicilline ou la doxycycline.

Photo 3. Lésions cutanées de streptobacillose

2.2.4. Leptospiroses

Si le principal mode de transmission de la leptospirose est la transmission de leptospires par les urines de rongeurs à travers une peau lésée ou une muqueuse lors d'une baignade en rivière, une morsure de rongeur peut être contaminante (voir le chapitre "Leptospiroses").

3. Conduite à tenir en cas de morsure par mammifères

3.1. Prise en charge locale de la plaie

Les morsures animales sont des plaies contuses et potentiellement infectées. Elles nécessitent un lavage abondant au sérum physiologique ou à l'eau savonneuse puis l'application d'un antiseptique (ammonium quaternaire, dérivé iodé, chlorhexidine). Les berges souillées sont parées, les zones de nécrose sont excisées. L'exploration recherche une lésion tendineuse, artérielle

ou nerveuse. L'importance de l'atteinte cutanée rend la fermeture dans des conditions d'asepsie parfois difficile. La suture est contre indiquée pour les plaies profondes ou vues tardivement. Les plaies de la face doivent être suturées ou au moins rapprochées par des points séparés pour des motifs esthétiques. L'antibiothérapie préemptive, c'est-à-dire au moment de la consultation initiale, n'est indiquée que dans certaines situations :

- morsures à haut risque septique : plaies profondes et délabrées, atteinte articulaire ou osseuse, prise en charge tardive (> 24 h) ;
- morsures de la main et morsures suturées de la face ;
- terrain à risque (diabète, éthylisme, splénectomie…).

L'association amoxicilline - acide clavulanique est prescrite pour une durée de 7 jours. En cas d'infection patente, de morsure vue tardivement, l'antibiothérapie est prolongée de 10 à 15 jours. En cas d'allergie aux bêtalactamines, la doxycycline est prescrite. Les risques évolutifs sont dominés dans l'immédiat par les ténosynovites, phlegmons ou arthrites en cas d'absence, de retard ou d'inefficacité du traitement, et à distance par les syndromes algodystrophiques.

3.2. Prévention du tétanos

La prévention du tétanos est systématique. La couverture vaccinale de la population française est insuffisante avec plus de 20 % des personnes âgées mal protégés. La définition du caractère tétanigène d'une plaie ne fait pas l'objet d'un consensus. Devant le caractère aléatoire de l'interrogatoire, l'utilisation d'un test rapide de détection des anticorps antitétaniques permet d'éviter des vaccinations et surtout des immunoglobulines inutiles et coûteuses. Cette procédure devrait justifier la révision des indications de la prévention antitétanique actuellement en vigueur (tableau 2).

Tableau 2. Modalités de prévention du tétanos chez l'adulte

Statut de la vaccination antitétanique	Morsures profondes ou multiples	Morsures minimes
Vaccination complète et certaine		
Dernier rappel < 20 ans (adultes < 65 ans) < 10 ans (adultes > 65 ans)	0	0
Dernier rappel > 20 ans (adultes < 65 ans) > 10 ans (adultes > 65 ans)	1 rappel vaccinal + 1 amp. d'immunoglobulines humaines anti-tétaniques (intérêt du test rapide)	1 rappel vaccinal
Vaccination absente, incomplète ou douteuse	1 injection vaccinale puis rappels + 2 amp. d'immunoglobulines humaines anti-tétaniques (intérêt du test rapide)	1 injection vaccinale puis rappels

Recommandations aux voyageurs

Lors d'un séjour en pays tropical, la plus extrême prudence est requise vis-à-vis des animaux mordeurs et/ou venimeux. Mieux vaut ne pas s'en approcher, jouer avec eux ou les provoquer.

En cas de morsure ou de griffure, il faut immédiatement laver abondamment à l'eau savonneuse, puis désinfecter même si la plaie est de dimensions minimes. L'avis médical est ensuite indispensable pour juger de l'état cutané et décider de la conduite à tenir (soins locaux, risque rabique, antibiothérapie).

Etre à jour de sa vaccination antitétanique est primordial dans de telles circonstances.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.cdc.gov/tularemia/resources/whotularemiamanual.pdf

http://emergency.cdc.gov/agent/tularemia/

http://www.cdc.gov/tularemia/

Envenimations

1. Introduction

L'envenimation résulte de la pénétration dans l'organisme d'une substance toxique à la suite d'une morsure ou d'une piqûre par un animal possédant un appareil vulnérant spécialisé. Pratiquement tous les groupes zoologiques comportent des espèces venimeuses qui peuvent être responsables d'une envenimation potentiellement mortelle (tableau 1).

Tableau 1. Animaux responsables d'accidents d'envenimation

Groupes zoologiques	Proportion des accidents	Proportion relative de décès et létalité spécifique	Régions à risques élevés
Insectes	80 %	6 % (0,03 %)	Cosmopolite
Serpents	12 %	90 % (3 %)	Asie du Sud et du Sud-Est, Maghreb, Moyen-Orient , Afrique subsaharienne, Amérique du Sud, du Centre, du Nord, Australie
Scorpions	5 %	2 % (0,3 %)	Maghreb, Moyen-Orient, Mexique, Amérique du Sud, Inde, Afrique de l'Est et du Sud
Araignées	1 %	< 1 % (?)	Amérique du Sud, du Centre, du Nord, Australie
Faune marine	2 %	< 1 % (?)	Océan Indien, Pacifique

2. Envenimations par serpents

Le risque est cosmopolite mais significativement plus élevé dans les régions tropicales. Il concerne essentiellement les jeunes hommes mordus au cours des travaux champêtres ; en conséquence, plus de 95 % des morsures ont lieu en zone rurale. Cependant, le développement des nouveaux animaux de compagnie (NAC) fait émerger un risque croissant de morsures par serpents venimeux hors de leur zone d'endémie, notamment dans les grandes métropoles comme Johannesburg, Mexico, Rio de Janeiro, São Paulo, Hong-Kong, Bangkok, Sydney, etc.

Trois familles sont responsables de la plupart des envenimations :
- les vipéridés (vipères et crotales) dont le venin est inflammatoire, hémorragique, nécrosant et parfois neurotoxique ;
- les élapidés (cobras ou najas, mambas, bongares, serpents corail, serpents marins) dont le venin est neurotoxique, rarement inflammatoire et nécrosant (certains cobras africains et asiatiques), exceptionnellement hémorragique (élapidés australiens) ;
- les Atractaspis, genre africain et moyen-oriental de serpents fouisseurs, responsables d'un petit nombre de morsures ; leur venin est inflammatoire, hémorragique et nécrosant, mais fortement cardiotoxique (bloc auriculo-ventriculaire et ischémie cardiaque).

2.1. Syndrome vipérin

Le plus souvent dû à une envenimation vipérine, ce syndrome peut s'observer après la morsure de certains élapidés. Il est constitué par un syndrome inflammatoire local important, souvent systémique, parfois associé à une nécrose tissulaire extensive.

Le syndrome inflammatoire est caractérisé par une violente douleur qui irradie vers la racine du membre et se prolonge plusieurs jours, un œdème dur et extensif, une ecchymose locale pouvant s'étendre autour de la morsure et une lymphangite associée à des adénopathies satellites (le venin diffuse dans l'organisme par voie lymphatique). La fièvre peut être présente, l'hyperleucocytose est élevée (jusqu'à 30 000 leucocytes par mm^3 de sang).

L'œdème peut conduire à une compression intracompartimentale pouvant entraîner un syndrome des loges et une ischémie musculaire risquant d'aboutir à des séquelles fonctionnelles graves. En pratique, cette éventualité est rare même lorsque l'œdème est important et prolongé. La surveillance de l'œdème comprendra donc, en l'absence de pouls en aval et lorsque cela est possible, une mesure des pressions intracompartimentales, un Doppler et une échographie des masses musculaires.

La nécrose peut apparaitre rapidement après la morsure (2 à 4 heures), quoique plus généralement elle progresse au cours des jours qui suivent la morsure. A la suite d'une morsure de vipéridé, la nécrose s'étend en surface et en profondeur entraînant un délabrement important (photo 1) ; elle se surinfecte souvent ou se complique d'une gangrène après le maintien d'un garrot. Les élapidés sont généralement responsables de nécroses superficielles, peu extensives ne laissant pas de séquelle fonctionnelle.

Photo 1. Nécrose de la main chez un enfant après morsure de vipère en Ouham-Pendé - République Centrafricaine
(Séverine Gras, Hôpital de Paoua, RCA)

2.2. Syndromes hémorragiques

Les syndromes hémorragiques sont consécutifs à l'action de plusieurs composants du venin :

- des métalloprotéases, ou hémorragines, qui endommagent l'endothélium vasculaire et provoquent une extravasation sanguine ;
- des activateurs de la coagulation sanguine (activateur de la prothrombine, enzyme thrombinique) qui vont provoquer la formation d'un caillot, souvent anormal, et la consommation des facteurs naturels de la coagulation ;
- des activateurs de la plasmine et des protéases qui vont entraîner une fibrinolyse primitive précoce.

Les troubles de la coagulation se traduisent d'abord par des signes biologiques (effondrement du fibrinogène et du taux de prothrombine, thrombopénie, apparition de D-dimères et de produits de dégradation de la fibrine) apparaissant 1 à 2 heures après la morsure. Sur le terrain, on a recours au test de coagulation sur tube sec (TCTS) qui consiste à vérifier la coagulabilité du sang par prélèvement d'un ou deux mL de sang dans un tube en verre : normalement le caillot se forme en 20 minutes. Après une morsure de vipère, le sang reste incoagulable ou le caillot est incomplet et friable au bout de 30 minutes.

Cliniquement, les altérations de l'endothélium vasculaire par les hémorragines se traduisent par des saignements locaux prolongés pouvant persister 10 à 12 jours après la morsure au niveau des traces de crochets, par des traînées de lymphangite le long du membre mordu, par un purpura plus ou moins étendu. Parfois les saignements surviennent au niveau des cicatrices récentes, voire des muqueuses. Enfin, les hémorragines sont à l'origine de phlyctènes volumineuses ainsi que de l'extension de l'œdème (photo 2).

Photo 2. Syndrome inflammatoire et hémorragique après morsure d'*Echis ocellatus* (Vipéridé) au Nord Cameroun
(Jean-Philippe Chippaux, Hôpital de Poli, Cameroun)

En outre, un syndrome hémorragique systémique, dû à la consommation des facteurs de la coagulation sanguine par les activateurs du venin, peut se manifester dans les heures ou les jours qui suivent la morsure par une afibrinogénémie et des hémorragies diffuses cutanées, muqueuses et/ou viscérales.

Quelques rares vipéridés, *Bothrops lanceolatus* de Martinique, *Daboia russelii* d'Asie du Sud et du Sud-Est, peuvent être responsables d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminé se compliquant d'infarctus viscéraux (cérébral, cardiaque, rénal, etc.) dont le pronostic est réservé en l'absence d'immunothérapie précoce.

2.3. Syndrome cobraïque

Généralement lié à une morsure d'élapidé, on le rencontre également après la morsure de certains vipéridés.

La morsure d'élapidé est généralement indolore et dépourvue de signe inflammatoire. Dans les minutes qui suivent la morsure, apparaissent une anesthésie locale et des paresthésies à type de picotements ou de fourmillements qui remontent vers la racine du membre.

La paralysie flasque, parfaitement similaire à une curarisation, est progressive. Elle apparaît en une trentaine de minutes et débute par les nerfs crâniens. Elle commence par des acouphènes, des phosphènes et une dysgueusie. La ptôse palpébrale bilatérale (photo 3a) est pathognomonique du syndrome cobraïque et s'accompagne d'une paralysie des masséters qui se traduit par un rictus (photo 3b). Elle est suivie par une dysphonie, puis une dyspnée qui s'aggrave rapidement. En l'absence de traitement, la mort survient dans un tableau d'asphyxie due à la paralysie des muscles respiratoires, associée à une baisse de la vigilance mais sans restriction de la conscience.

Photo 3a. Ptosis du syndrome cobraïque
(Cellou Baldé, Institut Pasteur de Guinée, Kindia, Guinée)

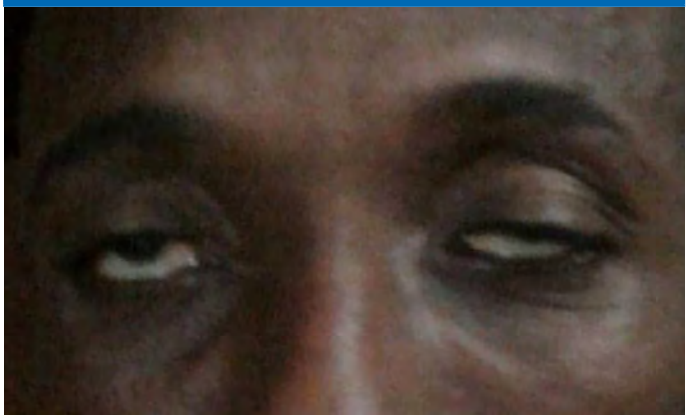


Photo 3b. Rictus du syndrome cobraïque après morsure de Naja en Guinée Forestière - République de Guinée
(Cellou Baldé, Institut Pasteur de Guinée, Kindia, Guinée)

Pour certaines espèces (bongares, élapidés marins et crotales américains), on peut observer des myalgies qui apparaissant dans l'heure qui suit la morsure ; une myoglobinurie massive, accompagnée d'une élévation spectaculaire des CPK, peut entraîner une insuffisance rénale 3 à 8 heures après la morsure.

Enfin, le syndrome muscarinique (sueurs abondantes, sialorrhée, larmoiement, myosis, douleur abdominale, diarrhée et vomissements) est observé en Afrique après une morsure de mamba (photo 4). Accompagné de fasciculations et de crampes douloureuses, il précède le syndrome cobraïque.

Photo 4. Syndrome cobraïque associé à un syndrome muscarinique après morsure de *Dendroaspis polylepis* en Guinée Forestière - République de Guinée
(Cellou Baldé, Institut Pasteur de Guinée, Kindia, Guinée)

La projection de venin dans l'œil est douloureuse ; elle déclenche une hyperhémie conjonctivale persistante et, parfois, l'apparition d'un chémosis. La douleur est intense et accompagnée d'une photophobie.

2.4. Immunothérapie

L'immunothérapie est le seul traitement étiologique connu. Elle utilise des anticorps spécifiques développés chez le cheval (exceptionnellement le mouton). L'utilisation de fragments d'immunoglobulines G ($F(ab')_2$) hautement purifiés limite considérablement le risque de choc anaphylactique (< 1 ‰ des patients). Les allergies, en principe bénignes, ou la maladie sérique sont peu fréquentes (< 5 % des patients), du moins lorsque le produit est correctement purifié et conservé.

L'administration sera effectuée le plus tôt possible après la morsure, toujours par voie veineuse (intraveineuse directe ou perfusion selon le degré de gravité et l'équipement). On utilisera un antivenin approprié (tableau 2), en fonction des disponibilités. La dose dépend de la gravité des symptômes, du retard de traitement, de la spécificité et du titre protecteur de l'antivenin. Généralement la dose est croissante : 1 ampoule pour un syndrome inflammatoire quelle que soit son importance, 2 ampoules en présence de troubles de la coagulation, cliniques ou biologiques, 4 ampoules en cas d'envenimation à tropisme neurologique.

Tableau 2. Principaux sérums anti-ophidiens polyvalents

Région couverte	Nom de l'antivenin	Espèces couvertes [Paraspécificité confirmée]	Fabricant
Proche-Orient	Viper Venom Antitoxin, European®	*Vipera ammodytes, Vipera berus, [Vipera aspis, Macrovipera lebetina, Vipera ursinii, Montivipera xanthina]*	Institute of Immunology, Zagreb, Croatie
Proche-Orient	ViperaTab®	*Vipera aspis, Vipera berus, Vipera ammodytes*	MicroPharm Ltd, Newcastle Emlyn, Grande Bretagne

Tableau 2. Principaux sérums anti-ophidiens polyvalents

Région couverte	Nom de l'antivenin	Espèces couvertes [Paraspécificité confirmée]	Fabricant
Maghreb Moyen-Orient	Polyvalent Snake Antivenom®	*Bitis arietans, Cerastes cerastes, Echis carinatus, Echis coloratus, Naja haje, Walterinesia aegyptia, [Bitis gabonica, Naja melanoleuca]*	National Antivenom & Vaccine Production, Riyadh, Arabie Saoudite
Afrique subsaharienne	SAIMR Polyvalent Antivenom®	*Bitis arietans, Bitis gabonica, Hemachatus haemachatus, Naja annulifera, Naja melanoleuca, Naja nivea, Naja mossambica, Dendroaspis angusticeps, Dendroaspis jamesoni, Dendroaspis polylepis*	South African Vaccine Producers, Johannesburg, Afrique du Sud
Afrique subsaharienne	Inoserp Panafricain®	*Bitis arietans, Bitis gabonica, Echis leucogaster, Echis ocellatus, Echis pyramidum, Naja melanoleuca, Naja nigricollis, Naja haje, Naja pallida, Dendroaspis jamesoni, Dendroaspis jamesoni*	Inosan Biopharma, Madrid, Espagne
Amérique du Nord	CroFab (Polyvalent crotalid antivenom)®	*Crotalus atrox, Crotalus adamanteus, Crotalus scutulatus, Agkistrodon piscivorus*	Protherics Inc, Nashville, USA
Amérique du Sud et du Centre	Soro antibotropico-crotalico®	*Bothrops jararaca, Bothrops jararacussu, Bothrops alternatus, Bothrops neuwiedi, Bothrops moojeni, Crotalus durissus*	Instituto Butantan, São Paulo, Brésil
Amérique du Sud et du Centre	Polyvalent antivenom®	*Bothrops asper, Crotalus durissus, Lachesis stenophrys, [Atropoides nummifer, Cerrophidion godmani, Porthidium* sp., *Bothriechis* sp., *Agkistrodon bilineatus]*	Instituto Clodomiro picado, San José, Costa Rica
Amérique du Sud, du Centre et du Nord	Antivipmyn Tri®	*Crotalus* sp., *Bothrops* sp., *Lachesis* sp., *Sistrurus* sp., *Agkistrodon* sp.	Instituto Bioclon, Mexico, Mexique
Amérique du Sud du Centre et du Nord	Coralmyn®	*Micrurus* sp.	Instituto Bioclon, Mexico, Mexique
Asie du Sud	Snake Venom Antiserum I.P.®	*Naja naja, Bungarus caeruleus, Daboia russelii, Echis carinatus*	Vins Bioproducts Ltd, Hyderabad, Inde
Asie du Sud	Snake Venom Antiserum I.P.®	*Naja naja, Bungarus caeruleus, Daboia russelii, Echis carinatus*	Premium serums & vaccines pvt. Ltd, Pune, Inde
Asie du Sud	Polyvalent Snake Antitoxin Asia®	*Naja naja, Bungarus caeruleus, Daboia russelii, Echis carinatus*	Bharat Serums & Vaccines Ltd, Mumbai, Inde

Tableau 2. Principaux sérums anti-ophidiens polyvalents			
Région couverte	**Nom de l'antivenin**	**Espèces couvertes [Paraspécificité confirmée]**	**Fabricant**
Australie Pacifique	Polyvalent snake antivenom®	*Oxyuranus scutellatus, Acantophis antarticus, Notechis scutatus, Pseudechis autralis, Pseudonaja textilis, [Austrelaps superba, Oxyuranus microlepidotis, Pseudechis papuanus, Pseudonaja affinis, Pseudonaja nuchalis]*	CSL Limited, Parkville, Victoria, Australie
Australie Pacifique	Sea snake antivenom®	*Notechis scutatus, Enhydra schistosa,* [cet antivenin couvre de nombreuses espèces d'élapidés marins]	CSL Limited, Parkville, Victoria, Australie

Une évaluation clinique et si possible biologique seront faites 2, 4, 12 et 24 heures après la première injection, puis toutes les 24 heures. L'administration d'antivenin sera renouvelée en cas de persistance ou d'apparition de saignements (2 ampoules) ou de signes neurologiques physiques (4 ampoules).

Les hémorragies s'arrêtent généralement rapidement après l'administration d'antivenin. La réponse au traitement est plus incertaine en cas d'envenimation neurologique ou de nécrose.

2.5. Traitement symptomatique

La douleur sera traitée par des antalgiques choisis en fonction de son intensité : paracétamol, codéine, tramadol, morphiniques… En cas de persistance de la douleur ou d'échec des morphiniques, on envisagera une anesthésie loco-régionale.

Les anti-inflammatoires semblent peu efficaces. De plus, le risque d'aggravation du syndrome hémorragique contre-indique les anti-inflammatoires stéroïdiens. L'abstention apparaît donc préférable.

Les traitements substitutifs (transfusion sanguine, administration de plasma frais congelé, de plaquettes ou de culots d'hématies, fibrinogène) s'avèrent inefficaces et sont contre-indiqués tant que l'immunothérapie n'a pas neutralisé le venin. Ils ne seront donc pratiqués que 30 minutes après l'administration d'antivenin approprié à dose suffisante.

L'indication chirurgicale est délicate. Devant un œdème imposant et l'absence de pouls distaux, on mesurera le bénéfice incertain d'une aponévrotomie par rapport aux risques élevés d'hémorragies et de surinfections. En effet, l'expérience montre que les interventions chirurgicales n'empêchent généralement pas les complications ischémiques et les séquelles esthétiques et fonctionnelles. Cependant en cas de nécrose, il est indispensable de faire appel à la chirurgie, souvent itérative. Le mieux est d'attendre la stabilisation des lésions avant de pratiquer toute intervention.

La paralysie des muscles respiratoires nécessite une ventilation assistée qui peut se prolonger plusieurs semaines. L'administration de néostigmine a ses partisans mais reste très controversée ; en revanche, l'atropine soulage le syndrome muscarinique en cas d'envenimation par mamba.

Il sera toujours vérifié le statut vaccinal pour prévenir un tétanos.

3. Envenimations par scorpions

Le scorpionisme existe dans le monde entier mais connaît une exacerbation particulière dans quelques régions du monde (tableau 1).

L'ensemble de la population est concernée. Les piqûres prédominent à domicile, en période estivale et la nuit. Bien que plus fréquentes en zones rurales, une proportion importante survient en milieu urbain. Le jeune enfant est particulièrement vulnérable, ce qui explique que la plupart des décès sont observés chez les moins de 5 ans.

3.1. Clinique

L'envenimation évolue rapidement. La douleur est immédiate, intense, persistant jusqu'à 24 heures. Dans la majorité des cas, elle constitue le seul symptôme d'envenimation avec, parfois, une ecchymose et un œdème discret. Selon les auteurs, on distingue 3 ou 4 stades cliniques (tableau 3). La période critique se situe entre la troisième et la douzième heure, pendant laquelle le risque d'une aggravation (passage à un stade supérieur) est majeur. Les complications cardiovasculaires semblent plus fréquentes avec les scorpions de l'ancien monde (*Androctonus, Leiurus, Buthus*) et ceux d'Amérique du Sud (*Tityus*), alors qu'avec les espèces d'Amérique du Nord (*Centruroides*), ce seront davantage des complications neurologiques (agitation, convulsions) qu'il faut redouter.

On observe une hyperglycémie (≥ 2 g/l) et une hyperleucocytose (20 000 à 40 000 éléments/mm^3). L'élévation des CPK et de la troponine I sérique traduit le retentissement cardio-vasculaire de l'envenimation.

Tableau 3. Stades cliniques de l'envenimation scorpionique

Stades	Symptômes cliniques	Traitement
I (= Ia)	Envenimation locale : douleur, ecchymose et œdème discrets	Antalgique, désinfection locale + surveillance constante
II (= Ib)	Envenimation bénigne : envenimation locale + agitation, fébricule, sueurs, nausées, variations de la pression artérielle dans les limites de la normale	Idem + traitement symptomatique Administration d'un antivenin à envisager surtout chez le jeune enfant
III (= II)	Envenimation grave : envenimation locale + syndrome muscarinique (sueurs, sialorrhée, vomissements, diarrhée, douleur épigastrique, bradycardie, encombrement pulmonaire), priapisme, hypotension, dyspnée	Idem Administration d'un antivenin fortement recommandée
IV (= III)	Envenimation mettant en jeu le pronostic vital : collapsus cardiovasculaire, œdème aigu des poumons, insuffisance cardiaque gauche avec réduction de la fraction d'éjection systolique, troubles de la conscience	Idem Réanimation, soins intensifs

3.2. Immunothérapie

L'administration d'antivenin doit être la plus précoce possible et uniquement par voie veineuse (tableau 4). La réponse au traitement est rapide (< 30 minutes, disparition des signes en 4 heures environ), ne nécessitant qu'exceptionnellement le renouvellement de l'administration d'antivenin. Elle permet de raccourcir significativement la durée d'hospitalisation (1 à 2 jours dans les envenimations graves au lieu de 5 à 10 jours avec le seul traitement symptomatique).

Tableau 4. Principaux sérums anti-scorpioniques			
Région couverte	**Nom du sérum antivenimeux**	**Espèces couvertes [Paraspécificité confirmée]**	**Fabricant**
Maghreb Moyen-Orient	Polyvalent Scorpion Antivenom®	*Leiurus quinquestriatus, Androctonus crassicauda, [Buthacus arenicola, Hottentotta minax, Buthus occitanus, Androctonus amoreuxi]*	National Antivenom & Vaccine Production, Riyadh, Arabie Saoudite
Maghreb Moyen-Orient	Inoscorpi®	*Leiurus quinquestriatus, Androctonus australis, Buthus* sp.	Inosan Biopharma, Madrid, Espagne
Afrique subsaharienne	SAIMR Scorpion Antivenom®	*Parabuthus transvaalicus*	South African Vaccine Producers, Johannesburg, Afrique du Sud
Asie du Sud	Scorpion Venom Antiserum®	*Leiurus quinquestriatus, Androctonus amoreuxi*	Vins Bioproducts Ltd, Hyderabad, Inde
Amérique du Nord	Alacramyn®	*Centruroides elegans, Centruroides noxius, Centruroides limpidus, Centruroides sculpturatus, Centruroides suffusus, Centruroides exilicauda*	Instituto Bioclon, Mexico, Mexique
Amérique du Sud	Soro antiscorpionico®	*Tityus bahiensis, Tityus serrulatus,* [nombreuses espèces de Tityus]	Instituto Butantan, São Paulo, Brésil
Amérique du Sud	Antiveneno Escorpion®	*Tityus trivitattus*	Instituto Nacional de Producción de Biológicos Carlos G. Malbran, Buenos Aires, Argentine

3.3. Traitement symptomatique

La douleur peut être atténuée par les antalgiques usuels (salicylés, paracétamol, codéine, tramadol, anesthésie locale lorsque la piqûre se situe à une extrémité) ou refroidissement local (filet d'eau, vessie de glace, réfrigérants).

L'insuffisance cardiaque sera traitée par sympathicomimétique (dobutamine).

L'œdème pulmonaire peut bénéficier d'antihypertenseurs comme la prazosine ou le captotril.

Les troubles neurologiques seront calmés par les benzodiazépines.

On assurera le maintien des grandes fonctions vitales : oxygénothérapie, remplissage vasculaire, surveillance continue des paramètres hémodynamiques, prise en charge des éventuelles complications.

4. Envenimations par araignées

Les morsures d'araignées sont rares bien que dans certaines parties du monde comme l'Amérique latine ou l'Australie, elles se révèlent relativement fréquentes. Elles ont généralement lieu à domicile. Selon l'espèce, différents syndromes sont observés relevant le plus souvent d'un traitement symptomatique. Toutefois, les envenimations graves doivent être traitées par immunothérapie.

4.1. Syndromes neurologiques

La morsure de *Latrodectus* (= veuve noire), araignée cosmopolite plus fréquente en Amérique et à Madagascar, est peu ou pas douloureuse et inflammatoire. Partant de la morsure et des ganglions lymphatiques proches du siège de la morsure, au début la douleur croit progressivement et s'étend à tout le corps jusqu'à devenir insupportable et entraîner une agitation pouvant aller jusqu'à des convulsions et des réactions psychiques (hallucinations, confusion, voire psychose). Elle s'accompagne d'une dyspnée et d'un syndrome muscarinique : sialorrhée, hypersudation, nausées, vomissements, douleur épigastrique et troubles de la déglutition.

Le traitement symptomatique comprend des myorelaxants centraux (méthocarbamol) et des benzodiazépines. L'analgésie par opiacés sera éventuellement proposée en cas de douleurs violentes.

L'envenimation par la mygale *Atrax robustus* en Australie se traduit par une douleur vive irradiante, un syndrome muscarinique associé à des fasciculations et crampes musculaires diffuses et une dyspnée qui peut évoluer vers un décès par asphyxie.

4.2. Syndromes nécrotiques

Les morsures de *Loxosceles*, araignée cosmopolite mais plus fréquente en Amérique, passent souvent inaperçues. Localement, l'œdème et l'érythème surviennent en quelques minutes. La douleur se développe tardivement en même temps qu'un œdème induré, entouré d'une zone ecchymotique, accompagné parfois d'un rash cutané, de fièvre et de céphalées. Une nécrose cutanée extensive se développe après deux ou trois jours chez plus de la moitié des patients (photo 5). La symptomatologie reste locorégionale chez 87 % des patients. Le loxoscélisme cutanéo-viscéral représente 13 % des cas. Il se traduit par une hémolyse intravasculaire avec un ictère, une oligurie suivie d'une hémoglobinurie et un état de choc. Ce tableau peut évoluer vers une insuffisance rénale aiguë. La nécrose locorégionale peut se compliquer et évoluer vers une rhabdomyolyse.

Le traitement symptomatique comporte une désinfection locale associée à des corticoïdes ou de la dapsone, puis éventuellement la chirurgie, une fois la nécrose stabilisée.

Photo 5. Nécrose par morsure de *Loxosceles*, Mexique
(Carmen Sánchez, Centro Medical Nacional « La Raza », IMMSS, México)

4.3. Immunothérapie

L'immunothérapie a un effet spectaculaire, calmant la douleur en quelques minutes et les autres symptômes en quelques heures.

Plusieurs antivenins contre *Latrodectus* sont fabriqués : Black Widow Spider Antivenin® (Merck, USA), Red Back Spider Antivenom® (CSL, Australie), Aracmyn Plus®, Instituto Bioclon, Mexique.

Les antivenins contre *Loxosceles* sont fabriqués en Amérique latine : Anti-aracnídico®, Instituto Butantan et Reclusmyn®, Instituto Bioclon, Mexique. Ce dernier est préparé à partir d'une enzyme recombinante.

Avant l'utilisation de l'antivenin contre *Atrax robustus*, (Funnel-Web Spider Antivenom®, CSL, Australie), la mortalité par morsure était élevée.

5. Piqûres d'insectes

Les piqûres d'insecte sont fréquentes sous toutes les latitudes. Elles exposent à l'allergie (quel que soit le nombre de piqûres si sensibilisé) et à l'envenimation en cas de piqûres multiples, même en l'absence de sensibilisation préalable.

En outre, le contact avec certaines chenilles tropicales (*Lonomia* sp. en Amérique du Sud) peut provoquer des envenimations systémiques graves.

5.1. Allergies

Il s'agit d'une hypersensibilité de type I immédiate dont la manifestation la plus grave est le choc anaphylactique, potentiellement mortel. Généralement, les troubles cliniques se limitent au grade I (érythème, urticaire) et II (chute de la pression artérielle, tachycardie, dysphagie, toux, dyspnée). Les grades III (défaillance multiviscérale) ou IV (arrêt circulatoire, spasme bronchique, œdème aigu du poumon) sont rares.

5.2. Envenimations

Le diagnostic est orienté par le nombre de piqûres qui doit être supérieur à plusieurs centaines, sauf dans le cas de certaines guêpes (frelons) qui peuvent entraîner des envenimations à partir de 10 ou 20 piqûres chez le jeune enfant.

Cliniquement, en dehors du syndrome inflammatoire plus marqué, la symptomatologie est similaire à celle d'une allergie de grade III, voire IV. De plus, 24 à 48 heures après les piqûres, peut survenir une insuffisance rénale aiguë.

Le venin de *Lonomia* contient plusieurs substances agissant sur la coagulation sanguine. Le contact est douloureux et des ecchymoses apparaissent immédiatement autour de la zone de contact, puis s'étendent rapidement. Un syndrome hémorragique systémique survient en quelques heures. Il peut se compliquer par une insuffisance rénale et/ou des hémorragies cérébrales invalidantes ou fatales.

5.3. Prise en charge

Le traitement du choc anaphylactique est l'adrénaline (0,3 à 0,5 mg) en intramusculaire. Les atteintes de grade I et II relèvent des antihistaminiques ou des glucocorticoïdes.

Le traitement de l'envenimation ne sera pas très différent de celui des allergies de grade I et II ; on favorisera la diurèse tout en surveillant l'équilibre électrolytique. Un antivenin contre le venin d'*Apis mellifera* est en cours de développement au Brésil, en raison des fréquentes attaques d'abeilles africanisées (variété d'abeilles résultant du croisement d'abeilles européennes et africaines effectué au Brésil en 1956 pour améliorer leur productivité et leur résistance).

En cas d'envenimation par *Lonomia*, l'utilisation d'aprotinine (antifibrinolytique) et d'acide-aminocaproïque est controversée en raison de résultats contradictoires. En revanche, les traitements substitutifs (plasma frais congelé, culot globulaire, fibrinogène) se sont révélés inefficaces. Il existe un sérum anti *Lonomia* (Instituto Butantan, Brésil) qui semble efficace s'il est administré précocement (moins de 48 heures), c'est-à-dire avant l'apparition des complications.

6. Envenimations par la faune marine

La faune marine est très diversifiée et plusieurs groupes zoologiques peuvent être impliqués dans une envenimation. Dans tous les cas, il convient de sortir la victime de l'eau et de lui enlever sa combinaison de plongée s'il en porte une.

6.1. Envenimations par poissons

De nombreux poissons (rascasse, poisson-pierre, poisson-chat) sont pourvus d'arrêtes vulnérantes capables d'inoculer un venin. Les raies ont un aiguillon à la base de la queue.

La douleur est immédiate, rapidement intense. Avec les raies sud-américaines, elle peut même être syncopale. La plaie est pâle, insensible et entourée d'une zone ecchymotique hyper algique. Un œdème s'y adjoint très rapidement. Les signes généraux ne sont pas spécifiques : vertiges, malaise général et syndrome vagal conséquence de la douleur. Le risque vital concerne essentiellement les enfants.

Le traitement le plus efficace est de provoquer un choc thermique : après avoir chauffé sans le brûler le siège de la piqûre (cigarette, sèche-cheveux à quelques centimètres de la plaie en fonction de la tolérance du patient) on applique une source de froid (glace, récipient glacé).

Il existe un antivenin contre les piqûres de poisson-pierre (Stonefish Antivenom®, CSL, Australie). Cependant, il est très difficile de s'en procurer et il est cher.

6.2. Envenimations par méduses

Le contact avec les filaments d'une méduse est un accident fréquent le long de la plupart des côtes.

Il se manifeste par une décharge électrique puis une brûlure persistante. En général, l'érythème est immédiat et limité aux zones de contact avec les filaments (photo 6). L'évolution spontanée se caractérise par un retour à la normale en quelques heures, quelquefois suivie par l'apparition de phlyctènes, puis de nécrose, souvent avec une cicatrisation de mauvaise qualité (lésions pigmentées définitives).

Photo 6. Brûlure par méduse, Sénégal
(Jean-Philippe Chippaux, Centre IRD de Hann, Dakar, Sénégal)

Certaines méduses du Pacifique ou de l'Océan Indien provoquent des envenimations systémiques associant réactions inflammatoire et adrénergique. L'envenimation débute par une douleur intense accompagnée d'une réaction inflammatoire. Puis, en quelques minutes surviennent un collapsus cardio-vasculaire par vasodilatation et une insuffisance cardiaque aiguë aboutissant à une asystolie pouvant évoluer vers une apnée brutale, un œdème aigu des poumons et, ultérieurement, une insuffisance rénale aiguë.

Le traitement vise à enlever les tentacules avant qu'elles n'aient injecté leur venin. Après rinçage abondant à l'eau de mer pour éviter l'éclatement des cellules urticantes par choc osmotique, on saupoudre les lésions de sable sec qui piégera les cellules venimeuses. L'emplâtre constitué par le sable humide sera raclé délicatement à l'aide d'un carton souple. Les plaies seront désinfectées et traitées localement par topique cicatrisant. En Australie, il existe un antivenin (CSL Box jellyfish antivenom®, CSL, Australie) contre *Chironex fleckeri* et *Chiropsalmus quadrigatus* (guêpes de mer).

6.3. Envenimations par cônes

Les cônes sont des coquillages très appréciés des collectionneurs et la piqûre survient lors de leur collecte, le plus souvent en plongée.

La lésion est punctiforme, entourée d'un érythème se transformant rapidement en ecchymose circonscrit par un œdème local. La paresthésie locale (engourdissement, brûlure) s'étend à tout le membre, voire à l'ensemble du corps. L'atteinte neurologique est caractérisée par une incoordination motrice suivie d'une paralysie progressive avec atteinte des nerfs crâniens, évoluant vers une paralysie diaphragmatique en une ou deux heures. La convalescence peut durer 3 semaines.

Le venin est thermostable et le traitement est symptomatique.

7. Conclusion

Les envenimations génèrent une angoisse chez la victime et son entourage, et parfois jusqu'au personnel soignant souvent désemparé faute d'expérience et de protocole thérapeutique simple. Il faut rappeler la grande fréquence des morsures de serpents sans inoculation de venin et des envenimations sans gravité quelle que soit l'espèce responsable.

Les techniques de réanimation moderne ont considérablement amélioré le pronostic vital. Des progrès restent à faire néanmoins dans la prise en charge des lésions locales qui évoluent encore trop souvent vers des séquelles invalidantes.

Les envenimations patentes bénéficieront d'une immunothérapie chaque fois que cela sera possible. Les antivenins actuels sont efficaces et remarquablement bien tolérés, ce qui permet des indications et une utilisation très larges.

Recommandations aux voyageurs

Des sérums antivenimeux sont disponibles dans de nombreux pays tropicaux en cas de morsures par des serpents ou des piqûres par des scorpions ou des araignées. Leurs indications sont bien codifiées en fonction des espèces venimeuses et leur usage sans discernement par les voyageurs eux-mêmes n'est pas recommandé. Les antivenins liquides sont à conserver au frais (+ 4 degrés) car rapidement altérés à la température ambiante.

Envenimations par serpents

Sauf imprudence, le voyageur est très peu exposé au risque de morsures de serpents qui vivent essentiellement en zones rurales. Toujours éclairer son chemin si nécessité d'une marche nocturne, porter des chaussures fermées ou mieux, montantes, faire du bruit avec un bâton. De jour, ne pas explorer des excavations du sol ou des arbres.

Envenimations par scorpions

Les scorpions chassent la nuit en ne piquant que s'ils sont dérangés ou surpris. Ne pas déplacer de façon intempestive les pierres avec les mains ou les pieds nus. En cas de bivouac, inspecter les tapis de sol des tentes, secouer énergiquement les chaussures et les vêtements avant de s'habiller, sinon les placer dans un sac ou un container étanches.

Envenimations par araignées

En zone exposée, il faut dormir sous moustiquaire car les araignées sont surtout actives la nuit. Bien éclairer les latrines.

Envenimations par insectes

Au-delà des réactions allergiques qui peuvent être traitées par un antihistaminique (cétirizine, desloratadine) ou un glucocorticoïde (prednisolone) ; les envenimations vraies nécessitent, en cas de choc anaphylactique, l'appoint d'adrénaline (0,3 à 0,5 mg) en intramusculaire (ou sous-cutanée), type ANAHELP® (conservation au réfrigérateur ou, 2 à 3 semaines à température ambiante, à l'abri de la lumière).

En particulier, le voyageur se connaissant allergique à des piqûres d'insectes, doit veiller à la présence de ces médicaments dans sa trousse médicale.

Envenimations par la faune marine

Interroger les habitants et particulièrement les pêcheurs locaux sur les dangers possibles. Marcher chaussé en eau profonde ou sur les récifs pour éviter les piqûres des poissons venimeux, cachés. Eviter les blessures par coraux et le contact avec les méduses.

Les cônes vivants doivent tous être considérés comme suspects bien qu'inégalement venimeux. S'abstenir de les manipuler.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Envenimations en général :
http://www.toxinology.com/

Sur les serpents :
http://www.emedicinehealth.com/snakebite/article_em.htm
https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-CDS-NTD-NZD-2019.03

Sur les scorpions :
http://emedicine.medscape.com/article/168230-overview

Sur la faune marine :
https://www.sciencedirect.com/journal/emergency-medicine-clinics-of-north-america

Infections de la peau, des tissus mous et des muscles

1. Infections cutanées bactériennes

Les dermatoses bactériennes sont fréquentes et variables selon la présentation clinique et la bactérie en cause (tableau 1). Nous traitons les plus représentatives des infections en zone tropicale.

Tableau 1. Agents pathogènes responsables des infections cutanées bactériennes localisées (mycobactéries et IST exclues)

Infections cutanées	Bactérie(s) responsable(s)
Impétigo	Streptocoques du groupe A et/ou *S. aureus*
Folliculite superficielle **Folliculite profonde**	*S. aureus* +++ ; plus rarement entérobactéries (*E. coli*) et *Pseudomonas aeruginosa* (nosocomial)
Furoncle, anthrax, sycosis	*S. aureus*
Ecthyma	Streptocoques du groupe A, *S. aureus*
Érysipèle	Streptocoques du groupe A
Dermohypodermite bactérienne **Fasciite nécrosante**	Streptocoques (A, B, C, anaérobies), *S. aureus*, BGN (immunodéprimé, enfant)
Gangrène gazeuse	Anaérobies : *Clostridium perfringens, Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus*…
Lymphangite	Streptocoques du groupe A ou *S. aureus*
Érysipéloïde (maladie du rouget du porc)[2]	*Erysipelothrix rhusiopathiae*
Charbon[1,2]	*Bacillus anthracis*
Pasteurellose : ulcération, fistulisation, cellulite, lymphangite, nécrose, abcès	*Pasteurella multocida, P. canis*
Mycétome[1]	Agents des mycétomes
Tréponématoses[1] **: pian, bejel (ou tréponématose endémique), carate (ou pinta)**	Tréponèmes : *T. pallidum pertenue* (pian), *T. endemicum* (bejel), *T. carateum* (carate)
Abcès cutané, ulcères, cellulites, lymphangite nodulaire	*Nocardia* sp.
Diphtérie cutanée **Érythrasma** **Cellulites, purpura, abcès, nécrose**	*Corynebacterium diphteriae* *Corynebacterium minutissimum* *Corynebactéries* du groupe (*Corynebacterium jeikeium*)
Infections localisées et lésions surinfectées. Morve	*Pseudomonas aeruginosa* *Pseudomonas mallei*

(1) Répartition géographique limitée ; (2) Maladie d'inoculation

1.1. Impétigo

L'impétigo est une infection de l'épiderme, contagieuse et auto-inoculable. Les streptocoques pyogenes et les *Staphylococus aureus* sont les principaux pathogènes avec des proportions variables selon les pays. Le diagnostic est clinique. Les lésions élémentaires initiales sont des bulles éphémères à contenu clair. Elles évoluent vers des pustules flasques puis, en quelques heures, vers des érosions suintantes, superficielles, bien limitées par une collerette périphérique, et qui se recouvrent progressivement de croûtes jaunâtres (typiquement «mélicériques»), peu épaisses (photo 1). Des éléments d'âge différent coexistent. Elles siègent le plus souvent au visage et aux membres inférieurs. Elles guérissent sans laisser de cicatrices. Dans l'impétigo présumé streptococcique, le but du traitement est de faire disparaître les lésions qui n'ont pas tendance à la guérison spontanée ainsi que de prévenir les affections post-streptococciques: érythème noueux, glomérulonéphrite aiguë et rhumatisme articulaire aigu. Le traitement antibiotique adapté de l'impétigo streptococcique limite également la dissémination au sein d'une communauté.

Photo 1. Impétigo orificiel
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)

1.2. Impétiginisation

Elle désigne la surinfection de dermatoses prurigineuses ou érosives telles que la gale ou l'onchocercose, et de dermatoses érosives comme la varicelle ou l'eczéma (photo 2). Le staphylocoque doré est la principale bactérie en cause et parfois le streptocoque.

Photo 2. Pyodermite végétante

1.3. Ecthyma

L'ecthyma est un impétigo creusant le derme (photo 3). Une antibiothérapie antistreptococcique est nécessaire.

Photo 3. Ecthyma
(M. Develoux, CHU St Antoine, Paris)

1.4. Lymphangite

La lymphangite est une inflammation des canaux lymphatiques, habituellement d'origine streptococcique ou staphylococcique. Elle complique une lésion cutanée (impétigo, ecthyma…) située dans le territoire de drainage lymphatique. Elle se manifeste par un cordon érythémateux et douloureux allant de la périphérie d'un membre vers la racine, parfois associée à de la fièvre et à une adénite localisée (photo 4). Le traitement est une antibiothérapie antistreptococcique et anti staphylococcique.

Photo 4. Lymphangite

1.5. Folliculites

Ce sont des infections des follicules pilo-sébacés, le plus souvent staphylococciques. Elles peuvent siéger sur tout le tégument mais atteignent avec prédilection les régions pileuses des poils épais. La folliculite superficielle se manifeste par une pustule centrée par un poil et reposant sur une base érythémateuse (photo 5).

Photo 5. Folliculite de la face

1.6. Furoncle

Le furoncle est une infection folliculaire, profonde, nécrosante, staphylococcique. Il débute comme une folliculite aiguë profonde mais la nécrose du follicule pilo-sébacé aboutit en quelques jours à la formation du «bourbillon» : concrétion jaune et nécrotique, initialement adhérente qui s'élimine spontanément pour faire place à une ulcération profonde puis à une cicatrice déprimée définitive (photo 6). Un traitement anti staphylococcique oral est possible, mais non obligatoire. Il permet une guérison plus sûre et la diminution des rechutes. Les furoncles de la région médio-faciale, en dedans d'une ligne allant de l'angle externe de l'œil à la commissure labiale, exposent à une cellulite de la face voire à une gravissime staphylococcie maligne de la face, avec thrombose des sinus caverneux.

Photo 6. Furoncle du genou

1.7. Anthrax

L'anthrax est un agglomérat de plusieurs furoncles ; il se manifeste par une tuméfaction étendue très inflammatoire, parsemée de nombreuses pustules en pomme d'arrosoir (photo 7). Il relève d'un traitement médical anti-staphylococcique parfois complété d'un geste chirurgical.

Photo 7. Anthrax

1.8. Abcès

L'abcès est une collection de pus inflammatoire marquée par l'apparition d'une douleur intense, pulsatile et insomniante. Le traitement est avant tout chirurgical, complété par une antibiothérapie antistaphylococcique. Le panaris est un abcès de la pulpe d'un doigt après inoculation septique de staphylocoques nécessitant un traitement chirurgical afin d'éviter son extension (phlegmon des gaines) et des séquelles.

1.9. Abcès « froids » sub aigus ou chroniques

La ponction permet de rechercher des bacilles alcoolo-résistants, des levures d'histoplasma à l'examen direct et en culture ainsi que *Mycobacterium* sp. et Nocardia (voir les chapitres « Tuberculose », « Actinomycoses et nocardioses », « Mycoses profondes tropicales »).

2. Infections de la peau et des tissus mous par inoculation

(voir le chapitre « Infections par inoculation »).

3. Dermohypodermites et myosites bactériennes

- Ces infections bactériennes intéressent la peau (dermohypodermites), les fascias et les muscles. La gravité varie largement selon le type d'atteinte, le germe et sa virulence, l'hôte et le terrain. On oppose les dermohypodermites « non nécrosantes » de type érysipèle et/ou cellulite commune guérissant sous antibiotique aux cellulites nécrosantes (plus ou moins fasciite et/ou myonécrose) plus rares mais plus graves (photo 8). La myonécrose engage le pronostic vital et impose une approche médico-chirurgicale. Ces différents types d'atteinte peuvent se chevaucher ou se succéder.
- Les caractères distinctifs selon le type d'infections nécrosantes sont resumés dans le tableau 2.
- La porte d'entrée peut être une abrasion cutanée minime (intertrigo, piqûre d'insecte) ou une effraction plus nette comme une plaie traumatique ou chirurgicale. L'ensemencement post bactériémique des tissus mous et cutanés est plus rare.
- Le diagnostic est essentiellement clinique. La documentation microbiologique est de 20 à 30 % pour les ponctions à l'aiguille et biopsies cutanées et bien plus faible pour les hémocultures (< 5 % d'isolements dans les érysipèles et cellulites communes).

- Le traitement antibiotique doit, dans les infections nécrosantes, absolument être associé à la chirurgie précoce. Le choix antibiotique est fonction de la clinique et du germe suspecté. Le tableau 3 résume les recommandations 2014 de l'IDSA.
- Ces différentes infections ont une présentation clinique et une évolution indépendantes de la géographie. Certaines infections et certains germes se rencontrent plus fréquemment voire exclusivement en zone tropicale avec pour déterminisme particulier l'environnement, l'exposition ou le terrain de l'hôte.
- Les infections à germes spécifiques comme *Burkholderia pseudomallei*, *Mycobacterium ulcerans*, *Bacillus anthracis* font l'objet de chapitres spécifiques (voir les chapitres « Mélioïdose », « Ulcère de Buruli » et « Charbon »).

Photo 8. Fasciite nécrosante
(Ph. Beurrier, CHU d'Angers)

Tableau 2. Infection non nécrosantes versus nécrosantes

	Infections non nécrosantes Erysipèle, cellulite simple	**Infections nécrosantes** Cellulite, fasciite, gangrène gazeuse
Fièvre	inconstante	présente ou hypothermie
Syndrome toxique (tachycardie, choc)	absent	marqué
Douleur	au contact (toucher, examen médical…)	spontanée et sévère
Sensibilité cutanée	vive	hypoesthésie
Chaleur du membre	nette	absente : peau froide
Couleur de la peau	rouge	blafarde à bronze et extensive
Nécrose	absente	présente
Œdème	marqué (peau d'orange)	inconstant
Bulles	absentes ou superficielles, contenu clair	variables
Crépitation	absente	présente (gangrène)
Progression locale	lente (en jours)	rapide (en heures)
Chirurgie	non indiquée	urgente, délabrante, décisive

Tableau 3. Caractéristiques des infections nécrosantes des tissus mous

	FN et Gangrène à streptocoque	**FN polymicrobienne (de Meleney)**	**FN à *Clostridium***	**Gangrène gazeuse**
Douleur	intense	modérée	modérée	intense
Bulles nécrotiques	présentes	présentes	absentes	présentes + hémorragies +
Synd. toxique systémique	marqué (TSS)	variable	modéré	marqué
Progression	très rapide (1-3 jours)	lente (> 3 jours)	lente	très rapide
Présence de gaz	non	variable	oui	oui
Atteinte musculaire	possible (secondaire)	possible	non	majeure
Facteur de risque	chirurgie, varicelle, brûlure	plaie traumatique, chirurgie, artérite	plaie traumatique chirurgie	trauma pénétrant, crush, injection IM
Terrain	AINS	diabète	diabète	blessé, immuno-dépression
Microbiologie	*Strepto A, (Strepto B, C)*	Entérobactéries *Bacteroides* *Peptostreptococcus* Entérocoque	*Clostridium perfringens*	*C. perfringens (C. histolyticum, C. septicum)*
Antibiotiques (IDSA 2014)	Peni G ou A + Clinda	Ampi-Sulbact + Cipro + Clinda	Peni G ou A + Clinda	Peni G ou A + Clinda

FN : fasciite nécrosante ; TSS : toxic shock syndrome ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; Clinda : clindamycine ; Ampi-sulbat : ampicilline-sulbactam ; Cipro : ciprofloxacine.

3.1. Érysipèle

L'érysipèle est une inflammation localisée de la peau siégeant au visage ou sur un membre (photos 9 et 10). L'aspect est celui d'une inflammation locale aiguë, bien limitée avec rougeur, œdème et douleur. La fièvre est fréquente. Au visage, le placard inflammatoire cutanée est bien limité par un bourrelet périphérique dépassant souvent l'arête du nez ; on palpe des adénites prétragiennes. Aux membres inférieurs, l'érysipèle se développe autour d'une plaie, d'une ulcération localisée (parfois minime) ou, très souvent à partir d'un intertrigo inter-orteils. Une lymphangite associée est fréquente avec une adénite crurale possible. L'agent infectieux est en règle *Streptococcus pyogenes* ou d'autres streptocoques (*agalactiae* ou *dysgalactiae*). L'antibiothérapie par l'amoxicilline est indiquée (tableau 4).

Photo 9. Erysipèle de jambe

Photo 10. Erysipèle bulleux
(M. Develoux, CHU St Antoine, Paris)

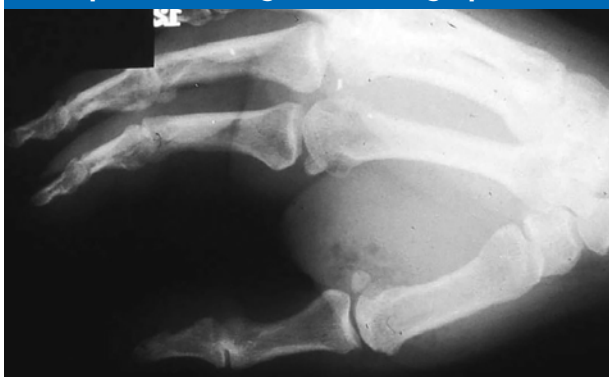
Tableau 4. Infections des tissus mous : choix antibiotique (selon les recommandations IDSA, 2014 et gilar.org)
Ne pas prolonger la durée de l'ATB, la régression complète des signes cutanées est retardée par rapport aux signes généraux.
Pas d'ATB locale ni d'AINS ...

Infection à streptocoque (érysipèle)	Infection à staphylocoque (pyomyosite)	Infection à Clostridium (gangrène gazeuse)	Infection mixte (cellulite nécrosante de Meleney)
Penicilline G 2-4 million unités 6 x / 24 h Amoxicilline 50 mg/kg en 3 prises et durant 7 jours Alternative si allergie : Clindamycine 600 mg 3 x / 24 h durant 7 jours Pristinamycine 1 g 3 x / 24 h durant 7 jours	Oxacilline IV 1-2 g 6 x / 24 h ou Cefazoline IV 1 g 3 x / 24h ou Clindamycine 600 mg x 3 / 24 h Durée de l'ATB : 7 jours selon l'évaluation	Clindamycine 600-900 mg x 3 / 24 h + Penicilline G 2-4 million unités 6 x / 24 h Durée de l'ATB : 7 jours selon l'évaluation	Amoxi-Clavulanique 1,5-3 g x 3 / 24 h + Clindamycine 600-900 mg x 3 / 24 h + Ciprofloxacine 400 mg x 2 / 24 h Durée de l'ATB : 7 jours et surtout chirurgie +++

3.2. Dermohypodermites bactériennes aiguës nécrosantes et fasciite nécrosantes

- Ces cellulites infectieuses sont également dues aux streptocoques, mais parfois à des anaérobies, des bacilles Gram négatif ou des staphylocoques. Elles sont caractérisées par la présence de signes locaux plus intenses et de signes généraux. L'indication opératoire est immédiate quand sont présents des signes de choc et localement, nécrose cutanée escarrotique en carte de géographie, anesthésie cutanée, lividité ou cyanose du membre.
- La présence d'une crépitation sous-cutanée à la palpation, ou d'images aériques sous-cutanées à la radio (photo 11) témoigne de la présence de gaz et donc d'une infection par des germes anaérobies (cellulite à germes anaérobies, gangrène gazeuse à *Clostridium perfringens*). Le diagnostic est clinique. Les hémocultures sont rarement positives. L'antibiothérapie est une urgence. Elle implique l'hospitalisation et nécessite d'être débutée juste après les prélèvements. Elle inclut une bêtalactamine, habituellement au moins l'amoxicilline seule ou en association selon les circonstances.

Photo 11. Gangrène gazeuse de la main : présence des gaz à la radiographie



3.3. Cellulite sur lymphœdème chronique

C'est avant tout la filariose lymphatique qui est concernée. Le lymphœdème chronique favorise les infections bactériennes dans le territoire de stase lymphatique parasitaire, post infectieuse, cancéreuse, malformative ou post podoconiose (éléphantiasis non filarien des membres inférieurs, par fibrose lymphatique réactionnelle à la pénétration transcutanée de particules de silice du sol chez des paysans marchant pieds nus). Les sujets atteints de lymphœdème chronique, et notamment de filariose symptomatique développent plusieurs fois par an des épisodes aigus de lymphangite, adénite et cellulite, plus ou moins associés entre elles (dermato-lymphangio-adénite) qui sont en règle dus à un streptocoque A ou à un staphylocoque, l'infection bactérienne étant favorisée par l'absence d'hygiène et la marche pieds nus. Ces épisodes aggravent la fibrose lymphatique et pérennise l'éléphantiasis.

La porte d'entrée est distale et banale (intertrigo, plaie minime). Fièvre élevée et frissons sont habituels. Les lésions de lymphangite, de plaques érysipèloïdes ou de cellulite plus diffuse sont d'évolution ascendante, inflammatoires, douloureuses, majorant et durcissant l'œdème. La localisation aux membres est prédominante mais pas exclusive. En effet, les filaires obstruent avec une grande fréquence les lymphatiques du scrotum (hydrocèle), des organes génitaux ou des seins. Il en résulte par le même mécanisme des cellulo-lymphangites aiguës des aspects d'orchite, de funiculite, de mastite. Ce tableau infectieux aigu est à distinguer de la lymphangite filarienne immune (réaction aux antigènes filariens) dans laquelle il n'y a ni fièvre ni frisson, mais une adénopathie, un cordon ou des nodules inflammatoires d'évolution descendante sur lesquels les antibiotiques sont sans effet. Les deux tableaux peuvent être associés.

3.4. Plaies, cellulites et fasciites à germes hydrophiles

3.4.1. *Aeromonas hydrophyla*

Les *Aeromonas* sp (*A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. veronii*) sont des bacilles Gram négatifs, anaérobies facultatifs fréquemment retrouvés dans les eaux douces et saumâtres tropicales. Chez l'homme, ils occasionnent des infections des plaies au contact de l'eau (pêche, transport). Ces infections de plaies peuvent évoluer rapidement en cellulite très inflammatoire voire bulleuse et nécrotique et plus rarement en fasciite nécrosante. Les hémocultures sont négatives mais le germe peut être isolé de la porte d'entrée ou de pus. Le pronostic vital n'est généralement pas engagé sauf dans les formes nécrosantes. Les fluoroquinolones sont recommandées en première intention (ciprofloxacine 2 x 400 mg/jour pendant 10 à 14 jours) ; puis cotrimoxazole ou C3G. Un débridement chirurgical est souvent nécessaire.

3.4.2. *Vibrio vulnificus*

Bacilles Gram négatif, mobiles, halophiles, les *Vibrio* sp (*V. vulnificus*, *V. parahemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. damsela*) sont présents dans toutes les eaux du monde, eaux douces et marines, surtout les eaux tropicales chaudes (Floride, Hong Kong). Ils colonisent ou infectent les animaux marins, coraux et coquillages, notamment les huîtres (près de 100 % des specimen peuvent héberger *V. vulnificus* ou *V. parahaemolyticus* en saison chaude). Ces *Vibrio* sp sont responsables de trois tableaux toxi-infectieux avec gastro-entérite aiguë, infection des plaies, sepsis sévère à *V. vulnificus*. Les plaies en milieu aquatique, chez des pêcheurs ou maréyeurs, peuvent se compliquer de cellulite et/ou de fasciite nécrosante. Le sepsis sévère à *Vibrio* est très particulier. La porte d'entree est digestive, lors

d'ingestion d'huîtres ou de crustacés crus. L'incubation est courte (médiane 18 heures). Le développement du sepsis est rapide voire fulminant, avec fièvre, syndrome toxique, et cellulite ou fasciite nécrosante par dissémination hématogène touchant les extrémités des membres de façon bilatérale avec purpura, bulles hémorragiques et nécrose extensive (photo 12). L'hépatopathie chronique ou surcharge en fer (alcoolique, cirrhose, hémochromatose) est un terrain favorable principal suivi par le diabète, l'insuffisance rénale, la thalassémie, une corticothérapie. Les prélèvements cutanés et hémocultures documentent souvent l'infection. Le pronostic est régi par la précocité du geste chirurgical. La mortalité est de l'ordre de 50 % et > 80 % en cas de choc. Les antibiotiques recommandés sont les cyclines injectables (non disponibles dans tous les pays) en association avec le cefotaxime ou la ceftriaxone. La ciprofloxacine IV (2 x 400 mg/jour) a démontré une efficacité équivalente.

Photo 12. Cellulite à *Vibrio vulnificus*

3.5. Gangrène gazeuse

3.5.1. Etiologie et physiopathologie

Clostridium perfringens, bacille anaérobie sporulé, à Gram positif, tellurique et ubiquitaire est le principal agent de la gangrène gazeuse ou myonecrose traumatique. D'autres *Clostridium* et anaérobies, des streptocoques et des entérobacteries peuvent être en cause, notamment dans les gangrènes non traumatiques (injection de drogue, cancer du colon, artérite, hémopathies, neutropénie). Historiquement, la gangrène traumatique est célèbre pour sa haute létalite chez les blessés de guerre et par tremblement de terre. Les progrès de l'asepsie l'ont fait presque disparaitre, mais elle reste présente dans les pays pauvres compliquant des blessures profondes laissées sans soins et des actes médicaux septiques (injection simple, avortement, chirurgie).

Le germe à tropisme myogène se multiplie, après effraction cutanée dans le tissu musculaire (post traumatisme pénétrant ou crush syndrome) et provoque une importante myonécrose avec production de gaz et d'une série d'exotoxines (phospholipase, collagenase, perfringolysine et autres). Ces dernières ont des effets systémiques d'hémolyse, de choc, d'effets locaux anti-inflammatoires et vasculaires avec vasoconstriction, hypo perfusion tissulaire, et -piégeage- des bactéries gênant la pénétration des antibiotiques. Un cas particulier est celui de la gangrène gazeuse *post abortum* avec endométrite et sepsis.

3.5.2. Clinique

Une douleur inaugurale (non corrélée à l'étendue visible des lésions) est intense au pourtour de la plaie œdematiée avec des bulles séro-sanoguinolentes puis nécrose formant des zones bronzes, violacées et noirâtres produisant un exsudat fétide contenant de nombreux *Clostridium* et peu ou pas de leucocytes. La présence de gaz peut être visible (dans l'exsudat) ou palpable avec crépitation tardive autour de la plaie, visible à la radiographie standard (photo 11). Le syndrome toxique altère sévèrement l'état général avec fatigue extrême, facies tiré et tachycardie. Le choc, l'ictère hémolytique, l'insuffisance rénale aiguë et les autres défaillances d'organes conduisent au décès.

Photo 13. Gangrène de Fournier

3.5.3. Diagnostic

Il est essentiellement clinique avec la triade douleur, crépitation et syndrome toxique. Les caractères distinctifs de la gangrène gazeuse et des autres infections nécrosantes sont résumés dans le tableau 2.

3.5.4. Traitement

En grande urgence, il consiste en un débridement chirurgical et une résection large de tous les tissus lésés ou suspects (résection jusqu'au saignement) et sans fermeture immédiate. En situation de guerre ou de tremblement de terre, l'amputation est souvent la seule réponse adaptée pour sauver un maximum de vies humaines. La mortalité globale après prise en charge précoce est de l'ordre de 20 % et serait bien plus élevée sans les soins appropriés. Le traitement antibiotique associe pénicilline G par voie IV (10 a 24 millions d'unités par jour chez l'adulte) ou amoxicilline (100 à 200 mg/kg jour) et clindamycine par voie IV ou orale (1 800 mg/jour chez l'adulte ou 20 à 30 mg/kg/jour) (tableau 4). L'activite antitoxinique de celles-ci leur confère un avantage sur le métronidazole, ce dernier étant par ailleurs antagoniste de la pénicilline.

3.6. Gangène de Fournier

Il s'agit d'une cellulite à évolution nécrosante localisée à la région périnéale et dont l'évolution est conditionnée par l'anatomie spécifique des tissus sous-cutanés à ce niveau. Le traitement est chirurgical urgent associé à une antibiothérapie à large spectre, les bactéréries impliquées sont multiples incluant des entérobactéries (photo 13).

3.7. Pyomyosite tropicale

3.7.1. Physiopathologie

La pyomyosite est définie par la présence d'abcès spontanés dans les grands muscles striés. Les *Staphylococcus aureus* (75 à 90 % des cas) ou les streptocoques A (10-15 %) sont le plus souvent en cause. Les hémocultures ne sont positives que dans 20 à 30 % des cas.

Très fréquente en zone tropicale (jusqu'à 4 % des admissions dans certains pays d'Afrique), elle est en réalité, ubiquitaire et des facteurs de risque sont bien documentés comme le diabète ou l'infection par le VIH.

3.7.2. Clinique

La pyomyosite survient à tous les âges avec une prédilection pour les sujets jeunes (10 à 40 ans) et masculins (sex-ratio 1,5). Les grands muscles des membres et du tronc (quadriceps, fesses, psoas, deltoide, biceps, grands droits, spinaux, pectoraux, etc.) sont les plus touchés avec souvent plusieurs groupes musculaires atteints (12 à 40 %). Le début ou phase pré-suppurative est plutôt subaigu, avec fièvre et douleur localisée sans inflammation locale évidente. La présentation est alors celle d'une fièvre aiguë indifférenciée. La phase suppurative fait suite après quelques jours : la douleur devient invalidante et la fièvre hectique avec frissons. Une tuméfaction dure et très douloureuse ne suggère une localisation musculaire que de façon relativement tardive. Elle reste souvent non visible (sans érythème) lorsque l'abcès intéresse un muscle profond comme les fessiers, psoas ou para spinaux de sorte que le diagnostic peut errer pendant des jours. Les localisations septiques secondaire ou le sepsis sont rares.

3.7.3. Diagnostic

La phase initiale peut se prolonger, surtout si des antibiotiques ont été donnés à l'aveugle. La symptomatologie peut alors être trompeuse et les diagnostics différentiels sont nombreux. La biologie oriente vers une infection bactérienne. L'examen décisif est l'échographie en visualisant le ou les abcès. L'imagerie par résonnance magnétique est la plus performante (supérieure au scanner) mais rarement disponible. La ponction écho-guidée confirme le diagnostic et permet l'identification du germe et de sa sensibilité.

3.7.4. Traitement

Le drainage chirurgical est indiqué. Il soulage immédiatement le malade et réduit le délai de guérison. Des antibiotiques anti staphylococciques sont indiqués pour une durée 4 a 6 semaines (tableau 4). Si un streptocoque A est isole, la penicilline G ou l'amoxicilline sont suffisantes. Pour les autres germes on se basera sur l'antibiogramme.

En Asie du Sud Est, surtout chez les diabétiques, il faut considérer la mélioidose qui requiert des antibiotiques particuliers (ceftazidime) et une durée de traitement de 20 semaines.

3.8. Noma

Le noma est une cellulite nécrosante bucco-faciale de haute gravite et spécifiquement tropicale. Il touche avec prédilection les jeunes enfants (1 à 4 ans) en état de malnutrition avancée et vivant dans un contexte d'extrême pauvreté et isolement. Il est d'ailleurs considéré comme un marqueur de pauvreté. Il sévit surtout en Afrique mais a été décrit en Amérique du sud, Afghanistan, Birmanie, Inde, Vietnam, Papouasie. Il a été rapporté chez les adultes survivants des camps de la mort nazis et les sujets infectes par le VIH. En 1998, l'OMS a estime le fardeau a 140 000 cas par an, avec une mortalité de 79 %.

3.8.1. Physiopathologie

La physiopathologie du noma est mal cernée. Les bactéries anaérobies de la cavité buccale jouent un rôle possible mais sans doute non exclusif. Il semble que la flore buccale des enfants avec malnutrition sévère soit différente de celle des enfants en bonne santé. La microbiologie du noma est mal documentée faute de laboratoires capables d'isoler des anaérobies sur le terrain.

Parmi de très nombreuses bactéries isolées, *Fusobacterium necrophorum* et *Prevotella intermedia* sont les mieux documentées. Le point de départ est bucco-dentaire sous forme de gingivite ou stomatite ulcéro-nécrosante. Par un mécanisme mal connu, les lésions s'étendent et détruisent les tissus mous et ostéo-cartilagineux de la bouche et de la face.

3.8.2. Clinique

La présentation initiale ou noma aigu est celle d'un enfant avec malnutrition manifeste, fièvre, œdème facial, haleine fétide et stomatite ulcéreuse responsable de douleurs, d'hypersalivation et gène à l'alimentation. La caractéristique du noma est son potentiel destructeur : des zones de cellulite puis de nécrose noire et sèche se constituent rapidement, bien limitées par un sillon d'élimination et causant d'énormes destructions tissulaires et défiguration qui lui ont valu l'appellation de «*cancrum oris*» (photo 14). Des dents et mandibules complètement déstructurées sont exposées à travers de véritables «trous» dans les lèvres, le nez, les joues. Il en résulte des troubles de la phonation, de la mastication et de la déglutition aggravant la malnutrition déjà présente.

L'aspect final peut être qualifié d'«horrible» tant au stade actif que quelques mois ou années plus tard, au stade de séquelles défigurantes, source d'invalidité et de stigmatisation. La mortalité est très élevée malgré le caractère loco régional et non systémique de l'infection.

Photo 14a. Noma

Photo 14b. Noma. Stomatite nécrosante

3.8. Ulcérations cutanées bactériennes

- En milieu tropical, surtout chaud et humide, toute plaie traumatique (blessures, envenimation, piqûre d'insecte, brûlure, plaie par le corail…) a tendance à se surinfecter par des streptocoques et staphylocoques, des entérobactéries et des anaérobies et à se chroniciser. Le traitement des ulcères repose sur l'utilisation d'antiseptiques, de pansements protecteurs et parfois d'antibiotiques en cas de cellulite débutante (voir paragraphe 3).
- L'**ulcère phagédénique** tropical est une entité mal définie et peut être artificielle. Il s'agirait d'un ulcère siégeant surtout aux membres inférieurs, chronique, suintant, à fond sale, à bords surélevés. Son traitement est celui d'une plaie chronique habituelle. Un risque supplémentaire est la cancérisation : celle-ci se traduit par une évolution bourgeonnante et douloureuse ; le diagnostic est porté par l'examen anatomo-pathologique et mène à l'amputation du membre atteint.
- Pour toutes ces ulcérations chroniques, la prévention du tétanos par la vaccination est indispensable.
- Des ulcérations subaiguës ou chroniques se voient au cours de la tuberculose, des mycobactérioses atypiques, de l'ulcère de Buruli.

4. Infections cutanées parasitaires

Un syndrome de larva migrans superficiel est évoqué devant une dermatite sous cutanée, rampante, fugace (loaose) ou pouvant durer plusieurs semaines (larbish). Des cordons serpigineux et érythémateux, très prurigineux, parfois vésiculeux, prédominant aux points d'appui sur le sol évoquent le larbish du aux larves d'ankylostomes de chien, à traiter par le thiabendazole ou l'ivermectine (photo 15). Les autres dermatites rampantes peuvent être dues aux dirofilarioses transmises à partir des animaux par un diptère, au passage fugace de filaires adultes Loa Loa souvent accompagnées d'un œdème local transitoire, à la migration de larves d'anguillules à partir de la région anale (*larva currens*) ou à une gnathostomose cutanée.

Photo 15. Larbish du bras
(P. Del Giudice, CHI Fréjus Saint Raphaël)

Les chancres d'inoculation, croûteux ou furonculoïdes, des trypanosomoses (chagome de la maladie de Chagas ou trypanome de la maladie du sommeil) passent le plus souvent inaperçus (photo 16).

Photo 16. Chancre d'inoculation de la trypanosomose africaine

- Les ulcérations parasitaires sont surtout observées au cours des leishmanioses cutanées et cutanéo-muqueuses. L'examen parasitologique permet de les différencier des autres ulcères tropicaux (tableau 5). Des ulcérations douloureuses amibiennes peuvent survenir au niveau de la région anale au cours de l'amœbose intestinale ou au niveau du point de ponction au cours des amœboses viscérales. L'identification par l'examen direct de formes végétatives d'*E. histolytica* permet le diagnostic et un traitement par le métronidazole.
- La bilharziose cutanée se présente comme des papules, souvent dans la région abdominale ou thoracique (photo 17) ; elle se voit surtout chez l'enfant parasité par *S. haematobium* ; elle doit être différenciée des *Molluscum contagiosum* et traitée par le praziquantel. La pénétration cutanée de furcocercaires de schistosomes adaptés à l'homme (dermatite cercarienne), ou de schistosomes d'oiseaux (dermatite des nageurs) lors d'un bain en eau douce, peut se manifester par une éruption congestive urticarienne fugace. Le plus souvent minime, passant inaperçu chez l'enfant en zone tropicale, elle peut être patente chez les voyageurs et nécessiter un traitement antihistaminique. Les œufs de schistosomes adaptés à l'homme ne sont identifiés dans les selles qu'environ 2 mois après cette manifestation de primo-infection.

Tableau 5. Principales étiologies des ulcères chroniques tropicaux

Bactériennes	Lèpre Tréponématoses non vénériennes Ulcère de Buruli Ecthyma Noma Syphilis tertiaire (gomme)	Diagnostic clinique (neuropathie) Diagnostic clinique et sérologique Diagnostic clinique et bactériologique, PCR Sérologie
Parasitaires	Leishmanioses cutanées et cutanéo-muqueuses	Prélèvement et diagnostic parasitologique
Mycosiques	Mycoses profondes tropicales	Prélèvement et diagnostic mycologique
Non infectieuses	Insuffisance veineuse Diabète Hémoglobinopathies Ulcère phagédénique Neuropathies	Surinfection bactérienne fréquente, risque de tétanos

Photo 17. Bilharziose cutanée

5. Infections cutanées mycosiques

5.1. Candidoses superficielles

Elles sont dues à des espèces du genre Candida. Cette levure vit en commensal dans les voies naturelles, en particulier dans le tube digestif et les voies génitales. Ces levures sont toutes des pathogènes « opportunistes » qui se développent en fonction de facteurs favorisants.

Intertrigo à Candida. Les lésions habituellement érythémateuses partent du fond des plis, plus ou moins fissurés, suintants et recouverts d'un enduit blanchâtre. La lésion s'étend de part et d'autre du pli avec un contour irrégulier mal limité avec parfois une bordure en forme de collerette plus ou moins squameuse au delà de laquelle on peut observer des petits îlots périphériques émiettés (photo 18).

Photo 18. Candidose du pli fessier
(M. Miegeville, CHU de Nantes)

Les paronychies chroniques avec présence de Candida sont plus fréquentes chez la femme. La levure pénètre d'abord le bourrelet péri unguéal et provoque une tuméfaction érythémateuse, douloureuse, autour de la zone matricielle, l'ongle est ensuite touché et devient rugueux, strié, cassant ou se décolle réalisant une onycholyse. Le rôle du Candida est discutable : les lésions relèveraient plus d'une hypersensibilité d'origine alimentaire et seraient soulagées par un dermocorticoïde.

Candidose cutanéo-muqueuse chronique. Cette forme clinique rare survient chez de jeunes enfants qui présentent un déficit spécifique de l'immunité cellulaire vis-à-vis du Candida. Les extrémités des membres, les zones péri-orificielles et le cuir chevelu sont envahis par des plaques verruqueuses et hyperkératosiques.

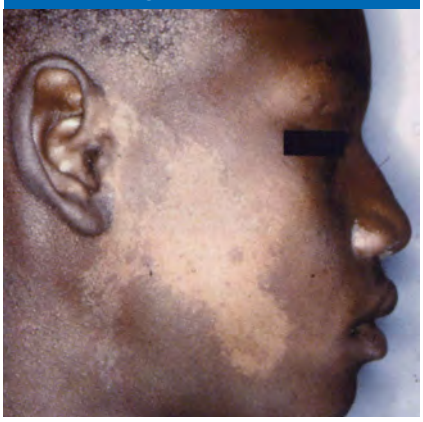
Le diagnostic mycologique est facile, le prélèvement et la culture isole aisément le Candida.

Traitement Candidoses cutanées. Le traitement repose sur l'application d'imidazolés topiques.

5.2. Pityriasis versicolor

C'est une dermatose qui siège essentiellement sur le thorax, le cou. La lésion élémentaire est une macule arrondie de couleur brun chamois sur peau claire ou hypochromique sur peau noire, finement squameuse, que l'on détache facilement (photo 19). Ces macules nombreuses ont une extension centrifuge et finissent par confluer. Il doit être différencié d'une lèpre indéterminée. Le diagnostic est clinique. Le traitement consiste en 1 application sur tout le corps et sans omettre le cuir chevelu, d'un topique azolé comme le gel moussant de ketoconazole à 2 %. Le sulfure de sélénium, moins couteux, est une alternative avec 2 applications par semaine pendant 2 semaines. Dans les formes très extensives, les azolés actifs par voie systémique sont prescrits (fluconazole).

Photo 19. Pityriasis versicolor du visage (P. Bobin, Bordeaux)



5.3. Dermatophyties (à l'exception des teignes)

Les dermatophytes sont des champignons kératinophiles et donc agents de mycoses surtout superficielles. Les dermatophytes sont cosmopolites ; on les classe selon leur « réservoir » ou habitat originel :

- dermatophytes anthropophiles : le réservoir est humain c'est le cas surtout de *Trichophyton rubrum*

- dermatophytes zoophiles : la contamination implique un contact direct ou indirect avec un animal contaminé ;

- dermatophytes géophiles : la contamination est plus accidentelle ; elle nécessite un traumatisme avec une souillure tellurique, d'où la rareté des cas.

Il existe 3 principaux tableaux cliniques :

Atteintes des plis ou intertrigos

Les grands et petits plis sont concernés (inguinal, interfessier, axillaire, inter-orteil). Ils sont dus le plus souvent à des espèces anthropophiles, par ordre décroissant : *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. interdigitale et *Epidermophyton floccosum*. L'intertrigo interdigito-plantaire débute dans le dernier espace inter orteil. Il s'agit d'abord d'une macération de la peau puis d'une fissuration du fond du pli, accompagnée d'une hyperkératose. La peau devient blanchâtre, s'épaissit, formant à la longue une lésion blanc-nacré, épaisse. L'extension peut se faire à la plante du pied (aspect en « mocassin »), sur le dos du pied et aux ongles. L'ensemble des lésions dermatophytiques du pied s'appelle le « pied d'athlète ». Le plus fréquent intertrigo des grands plis (anciennement appelé « eczéma marginé de Hébra ») est localisé aux plis inguinaux (photo 20). La lésion, centrée par le pli, souvent bilatérale et volontiers prurigineuse, présente une bordure périphérique nette érythémato-vésiculeuse.

Au niveau des plis interdigito-plantaires, inguinaux ou axillaires, l'érythrasma est également une affection fréquente. Il provoque des lésions non prurigineuses, non douloureuses, centrées aussi sur le pli, formant un placard de couleur rosée à bistre, de teinte homogène (sans particularité en bordure). Cette affection est provoquée par une corynébactérie : *Corynebacterium minutissimum*. Il existe une fluorescence rouge corail en lumière de Wood du fait de la sécrétion de porphyrines.

Atteintes de la peau glabre

Tous les dermatophytes (anthropophiles, zoophiles, telluriques) peuvent être à l'origine de dermatophyties de la peau glabre. Les lésions sont arrondies, bien délimitées (« roue de Sainte Catherine »). La zone active (bourrelet inflammatoire) est en périphérie, le centre en revanche semble en voie de guérison (photo 21) (ancienne appellation « herpès circiné »). Les lésions peuvent se situer sur toutes les parties du corps.

Onychomycoses

L'atteinte des ongles des orteils est la plus fréquente (photo 22). Le dermatophyte le plus fréquemment impliqué est *Trichophyton rubrum*. On décrit plusieurs formes cliniques certes sans intérêt pratique. Le dermatophyte prolifère dans le lit de l'ongle à partir du bord disto-latéral en direction de la matrice. Il provoque une tâche jaune à brune plus ou moins foncée. Cette modification de couleur s'accompagne d'un épaississement de l'ongle (hyperkératose). Le lit de l'ongle devient d'abord friable, puis toute la tablette unguéale est envahie, aboutissant à la destruction de l'ongle (photo 22). Les leuconychies sont des tâches blanches, de taille variable, correspondant à une atteinte de la tablette unguéale superficielle. L'atteinte peut se limiter à la couche dorsale, (leuconychies superficielles). Dans ce cas le traitement est facile, il se fait par le limage des plaques où la kératine est friable.

Certaines moisissures telluriques, parasites de plantes tropicales (*Scytalidium /neoscytalidium dimidiatum*, *Scytalidium hyalinum*...) sont kératinophiles (pseudo-dermatophytes). Elles donnent des atteintes unguéales palmaires, plantaires et des onyxis des mains et des pieds. Des moisissures cosmopolites (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus versicolor*, *Fusarium oxysporum*, *Acremonium strictum*, *Paecilomyces lilacinus*...) sont d'authentiques kératinophiles pathogènes au niveau des ongles.

Le Tokelau (*Tinea imbricata*), du à *Trichophyton concentricum* est une dermatophytie cutanée à transmission interhumaine limitée aux îles du Pacifique, à la Malaisie, au sud de la Chine, à l'Inde et à Ceylan. Les lésions hyperkeratosiques sont concentriques, en cocarde (photo 23). La Maladie dermatophytique de Hadida et Schousboë, très rare, est surtout décrite en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie, Maroc), sur un terrain de consanguinité et déficit sélectif de l'immunité. La maladie débute dans l'enfance par des atteintes cutanées extensives touchant de nombreux ongles et le cuir chevelu et se transforment en nodules pouvant s'ulcérer puis s'étendre aux ganglions et aux viscères. Les mycétomes à dermatophytes sont très rares, le dermatophyte franchit la barrière cutanée et génère une tumeur sous cutanée fistulisée pouvant éliminer des grains. Les dermatophytides sont des réactions allergiques, d'allure eczématiforme, à distance du foyer infectieux initial (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. interdigitale…).

Le diagnostic comprend examen direct et culture sur milieu de Sabouraud permettent l'identification du dermatophyte.

Le traitement par antifongiques topiques azolés (bifonazole, éconazole, kétoconazole, miconazole...) ou par terbinafine, cyclopiroxolamine, cyclopirox peut suffire. Le traitement systémique est nécessaire pour les onychomycoses pendant 6 semaines à 6 mois selon la localisation (main ou pied) et l'evolutivité de l'onyxis (terbinafine 1 cp/j ...).

Photo 20. Intertrigo dermatophytique inguino-scrotal

Phot 21. Epidermatophytie circinée

Photo 22. Onychomycose dermatophytique du pied

Photo 23. Tokelau

5.4. Autres mycoses cutanées

De nombreuses autres mycoses à kératinophiles ont une répartition géographique spécifique et sont localisées, en post inoculation (sporotrichose, histoplasmose, lobomycose...) ou secondaires à une mycose systémique sur terrain fragilisé (crytococcose, talaromycose...) (voir les chapitres « Pathologie géographique (dont COM) » et « Mycoses profondes tropicales »).

Recommandations aux voyageurs se rendant dans les pays tropicaux

Port de vêtements amples, en coton, de couleur claire, couvrants ± imprégnés de répulsifs contre les insectes nuisants ou vecteurs (leishmaniose cutanée) et pour la prévention de la bourbouille (oblitération des canaux sudoripares réalisant une éruption punctiforme avec des picotements susceptibles de se surinfecter par grattage).

Lavage et désinfection des plaies afin d'éviter les fréquentes surinfections cutanées à risque d'extension.

Eviter les contacts avec les animaux afin de prévenir les dermatophytoses veiller à une bonne hygiène corporelle afin d'éviter toute mycose de macération.

Au retour

Les infections cutanées sont un motif fréquent de consultation souvent secondaires à des piqûres d'insectes ou autres vecteurs.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Noma :
www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058193

Infection par *Vibrio vulnificus* :
www.cdc.gov/vibrio/

Recommandations françaises 2019 sur la prise en charge des infections cutanées :
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes

Infections ostéo-articulaires

Les infections ostéo-articulaires dans les pays tropicaux sont caractérisées par la fréquence des ostéomyélites aiguës staphylococciques de l'enfant, par un facteur prédisposant original, la drépanocytose (tableau 1).

Tableau 1. Localisations et agents pathogènes en fonction du terrain

Terrain	Localisations	Agents pathogènes
Nourrisson	Ostéoarthrite des os longs	Streptocoques A ou B, *H. influenzae*, BGN, *S. aureus*
Enfant	Ostéomyélite de la métaphyse des os longs Arthrites	*S. aureus* *Kingella kingae* (arthrites) *Mycobacterium* sp.
Adolescent	Spondylodiscite	*Mycobacterium* sp.
Adulte	Spondylodiscite, ostéomyélite Arthrite	*Mycobacterium* sp., Brucella, staphylocoque, salmonelle, autres BGN, gonocoque, *H. duboisii*
Sujet âgé	Spondylodiscite	BGN, staphylocoque, *Mycobacterium* sp.
Drépanocytaire	Ostéite, arthrite de la hanche	Salmonelles, staphylocoque
Diabétique	Ostéoarthrite des mains et des pieds	Staphylocoque, streptocoque, BGN, anaérobies
Prothèse	Ostéite, ostéoarthrite	Staphylocoque, streptocoques, BGN

BGN : bacilles à Gram négatif

1. Ostéites

1.1. Ostéomyélite aiguë staphylococcique

L'infection touche les deux sexes, essentiellement l'enfant et l'adolescent ; elle est secondaire à un ensemensement hématogène de *Staphylococcus aureus*.

La porte d'entrée est souvent ratachée à un furoncle, une plaie infectée, un panaris…

C'est une véritable urgence médico-chirurgicale +++.

Le début souvent brutal, associe frissons, fièvre à 40 °C, altération de l'état général et des signes locaux patents (douleur locale vive, insomniante, empêchant la marche). L'examen clinique objective une zone métaphysaire hypersensible avec parfois un empâtement. Lorsque l'atteinte touche l'extrémité inférieure du fémur (la plus fréquente), le genou est parfaitement libre.

La biologie montre un syndrome inflammatoire précoce et intense (hyperleucocytose à polynucléaires, CRP élevée), hémocultures positives à *Staphylococcus aureus*….

Les radiographies standards sont normales pendant les 15 premiers jours environ.

Le traitement antibiotique doit être entrepris au plus tôt en s'appuyant sur des molécules antistaphylococciques. Le choix est guidé par les molécules disponibles, le niveau de certitude du diagnostic microbiologique et le terrain.

Sa durée est de 3 semaines en général. La guérison est habituellement obtenue rapidement grâce au traitement antibiotique. L'immobilisation doit être limitée à la période douloureuse et l'enfant doit pouvoir reprendre rapidement une mobilisation passive, puis active avec appui lorsque la localisation est au membre inférieur.

La chirurgie à ce stade n'est souvent pas nécessaire. Ailleurs, il peut déjà s'être constitué un abcès et il y a alors une fluctuation bien précise avec une zone élective très douloureuse ; l'évacuation chirurgicale avec drainage devient nécessaire.

Non traitée, outre une évolution rapide vers un abcès qui peut se fistuliser, l'infection peut devenir chronique se traduisant par des douleurs de type inflammatoire, une fièvre modérée, voire absente, une altération modérée ou absente de l'état général, un syndrome inflammatoire biologique modéré ou absent mais, en revanche, l'imagerie radiologique montrera soit un abcès central de l'os, soit un aspect d'ostéite hyperostosante et nécrosante, voire un séquestre. Cette évolution peut se faire en plusieurs poussées successives.

L'évolution chronique ou une évolution vers une arthrite demeure heureusement très rare en dehors de la drépanocytose.

L'ostéomyélite aiguë est exceptionnellement due à d'autres bactéries, en particulier salmonelles, autres bacilles à Gram négatif, pneumocoque…

1.2. Ostéites à bactéries communes

Elles sont exceptionnellement post-chirurgicales mais habituellement post-traumatiques et résultent d'une inoculation directe d'une bactérie.

L'aspect clinique et radiologique est voisin de celui précédemment décrit.

Les bactéries de la peau d'origine téllurique prédominent : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, bacille à Gram négatif, *Clostridium*...

La prophylaxie du tétanos ne doit pas être oubliée.

La documentation par ponction-biopsie cible le germe en cause et son traitement. L'apport des prélèvements superficiciels (écouvillonnage des fistules...) est médiocre.

Sinon, l'antibiothérapie devra couvrir l'ensemble des bactéries présumées en cause.

Le pied diabétique, neuro-vasculaire et/ou métabolique, expose à des ostéites chroniques (Pyogènes BGN, anaérobies...), à partir de plaies, de maux perforants et plus rarement en post opératoires (bactéries nosocomiales multirésistantes...) (photo 1).

Photo 1. Ostéite nosocomiale post-opératoire à staphylocoque de sensibilité diminuée à la méticilline

1.3. Ostéite tuberculeuse

Elle s'observe encore fréquemment en pathologie tropicale et elle touche habituellement l'enfant, l'adolescent, l'adulte jeune. L'infection à VIH la favorise.

La lésion élémentaire est un tuberculome osseux qui évolue secondairement vers la caséification et l'abcès froid.

Le tableau est le plus souvent torpide sur les os longs mais aussi le calcanéum, le crâne, le sternum, les côtes et le rachis (cf. mal de Pott ci-dessous).

La radiographie visualise un abcès centro-osseux, froid, un abcès avec réaction périostée importante et une tuméfaction (voir le chapitre « Tuberculose »).

Le syndrome inflammatoire peut être modéré. L'IDR est très positive, parfois phlycténulaire.

Le diagnostic est microbio-anatomo-pathologique sur pus de fistules et ou biopsie... (PCR, examen direct, cultures...). Le granulome tuberculeux (cellules géantes, épithélioïdes, caséum) est pathognomonique de la tuberculose. L'isolement du BK et l'antibiogramme dirigent la suivi du traitement. Sur terrain VIH, l'ostéite peut s'associer à différentes localisations tuberculeuses, pulmonaire voire multiviscérale.

1.4. Autres causes plus rares d'ostéite

- **Salmonelloses :** chez le drépanocytaire (voir les chapitres « Salmonelloses non typhiques ») (photo 2).
- **Syphilis :** hyperostose des gommes osseuses de la syphilis tertiaire (voir le chapitre « Ulcérations génitales »).
- Tréponématoses endémiques **:** au cours du pian et du béjel, on peut observer, souvent tardivement, des tuméfactions, des déformations osseuses et des nécroses du massif facial. Radiologiquement, il s'agit de raréfactions localisées de la trame osseuse, d'ostéolyses et surtout de périostites proliératives et déformantes. Le diagnostic repose sur la coexistence, inconstante, de lésions cutanées ou muqueuses et sur la sérologie. Le traitement s'appuie sur la pénicilline G.
- **Brucellose :** toujours très présente en Afrique, notamment chez les éleveurs et les nomades, l'ostéomyélite est plus rare que l'ostéoarthrite et se voit dans les formes chroniques
- **Lèpre :** au cours de la lèpre lépromateuse, on observe une érosion puis une fonte de l'épine nasale, des ostéolyses puis des amputations spontanées des doigts des mains et des pieds, et des fractures du tarse. Ces lésions sont plus attribuées aux neuropathies avec troubles trophiques qu'au bacille de Hansen.
- **Donovanose :** l'os peut être infecté par *Klebsiella granulomatis* par contiguïté avec un ulcère ou par voie hématogène. Les lésions granulomateuses réalisent des ostéolyses des extrémités des os longs, des vertèbres ou des côtes (voir le chapitre « Ulcérations génitales »).
- **Ulcère phagédénique** (ulcère tropical) : au contact de l'ulcère, qui siège habituellement aux membres inférieurs, l'os peut être remanié : périostite lamellaire, protubérance osseuse pseudo-ostéomateuse, séquestres, déformations chez l'enfant, envahissement cancéreux de l'os en cas de dégénérescence de l'ulcère.
- **Hydatidose :** les kystes de l'os sont une localisation rare, évoqués devant un aspect radiographique de la lacune unique ou un aspect en grappe de raisin.
- Mycoses profondes **:** l'os est infecté soit par voie hématogène surtout dans l'histoplasmose africaine (*H. duboisii*), l'histoplasmose américaine à *H. capsulatum*, la cryptococcose et l'aspergillose, soit après inoculation percutanée comme les mycétomes (voir chapitre dédié), et plus rarement la sporotrichose ou les phycomycoses.

Photo 2. Ostéite tibiale chronique d'un enfant drépanocytaire

2. Arthrites

2.1. Arthrites bactériennes communes

Elles sont le plus souvent dues à des bacilles à Gram négatif (salmonelles...) mais aussi à *Staphylococcus aureus*. Elles sont favorisées par les anémies hémolytiques chroniques et, en particulier, la drépanocytose.

Le tableau clinique est le plus souvent celui d'une mono-arthrite aiguë, avec un début brutal et des douleurs articulaires souvent très vives rendant impossible toute mobilisation. A l'examen clinique, on observe des signes inflammatoires locaux avec fluxion, empâtement périarticulaire, tuméfaction des parties molles, attitude vicieuse...

L'arthrite du genou et du coude à *S. aureus* est un diagnostic différentiel de l'hygroma (atteinte non infectée - sauf inoculation accidentelle - de la séreuse extra-articulaire). L'hygroma est une bursite bénigne souvent indolore et l'articulation reste libre en actif et en passif.

D'autres articulations peuvent être touchées, en particulier, hanche, sacro-iliaques, épaule et parfois arthrite muti-focale (10 % des cas).

La ponction sous aseptie stricte est recommandée pour documenter l'arthrite et doit être évitée en cas d'hygroma non infecté. La cytobactériologie du liquide synovial doit guider la prise en charge (voir le chapitre « Techniques, résultats et interprétation des prélèvements »). La radiologie normale au début, montrera en quelques jours une fonte du cartilage avec diminution de l'espace articulaire puis dans les formes plus évoluées, des géodes endostées.

En dehors des staphylocoques dorés, on observe :

- les arthrites à **streptocoque**, surtout chez l'enfant. Elles ont un point de départ dentaire ou ORL, de même que celles dues à *Streptococcus pneumoniae*, compliquant parfois une pneumonie ;
- les arthrites à ***Haemophilus influenzae*** surtout chez l'enfant ; elles peuvent compliquer une méningite purulente ;
- les arthrites à ***Kingella kingae*** : c'est l'une des principales causes d'arthrite aiguë chez les enfant de moins de 6 ans dans les pays industrialisés. Sa mise en évidence nécessite des techniques de biologie moléculaire, raison pour laquelle est est peu documentée en zone intertropicale. De plus en plus de cas sont néanmoins rapportés avec l'amélioration de l'accés aux techniques diagnostiques. *Kingella kingae* étant ubiquitaire, il y a peu de raison de penser que l'incidence soit différente dans le Nord et dans le Sud ;
- l'arthrite à **méningocoque** : soit au décours d'une méningite, soit isolée. Les genoux sont souvent atteints ;

- l'arthrite **gonococcique** chez les adultes jeunes, surtout les femmes enceintes ou au moment des menstruations (voir le chapitre « Écoulement urétral chez l'homme »). Après une première phase bactériémique, plusieurs atteintes sont observées à type d'arthrite (surtout les genoux) ou ténosynovite (poignets). Des localisations cutanées vésiculo- pustuleuses sont possibles. La radiographie ne montre pas de lésions ostéo-articulaires. Le liquide articulaire est trouble et riche en polynucléaires neutrophiles. *Neisseria gonorrhoeae* est recherché par ponction du liquide synovial, par hémocultures et par prélèvements génitaux, mais le plus souvent les prélèvements resteront stériles ;
- les **bacilles à Gram négatif** (hors salmonelles) : ils proviennent de foyers, surtout intestinaux ou urinaires, chez des patients diabétiques ou immunodéprimés ; l'ostéoarthrite aiguë de la hanche est fréquente ;
- l'**ostéoarthrite aiguë de la hanche** est fréquente chez le nourrisson après un accouchement septique ou un abcès du sein de la mère. La métaphyse supérieure du fémur est atteinte par voie hématogène et, du fait de sa situation intracapsulaire, infecte l'articulation de la hanche.
  - Diagnostic : fièvre, limitation douloureuse des mouvements de la hanche. A la radiographie, augmentation de l'espace entre la tête fémorale et le fond du cotyle. La ponction permet d'adapter l'antibiothérapie à la bactérie (streptocoque B, staphylocoque, *H. influenzae*, BGN) ;
  - Traitement : antibiothérapie prolongée, ponction articulaire, immobilisation plâtrée ;
  - Séquelles : luxation, ankyloses articulaires.

Au cours de la **dracunculose** la surinfection bactérienne de la porte d'entrée ou du trajet du ver peut induire une arthrite septique, notamment aux genoux ou aux chevilles ; une arthrite réactionnelle au voisinage du ver est également possible mais ne partage pas sa gravité (voir le chapitre « Filarioses »).

De manière générale, l'hypothèse d'une arthrite septique est prioritaire, même s'il est commun d'aboutir au diagnostic de mono-arthrite aiguë microcristalline (goutte, chondrocalcinose) en particulier chez les sujets âgés ; une fois l'hypothèse infectieuse récusée, les anti-inflammatoires non stéroïdiens font rapidement la preuve de l'efficacité.

Correctement traitée avec antibiothérapie adaptée (chloramphénicol, cotrimoxazole, tétracyclines, clindamycine), l'évolution d'une infection articulaire aiguë est le plus souvent satisfaisante avec disparition en quelques jours des signes infectieux locaux articulaires et disparition des signes généraux. La durée de traitement est de 3 à 6 semaines au moins, comme dans les ostéomyélites aiguës.

Si le traitement est mis en place avec retard, des séquelles sont fréquemment observées à type d'ankylose fibreuse ou osseuse avec possibilité d'attitude vicieuse ou d'importantes diminutions de la fonction articulaire.

La principale difficulté dans les arthrites septiques et d'arriver à diminuer les séquelles fonctionnelles. Celles-ci sont d'autant plus importantes que l'immobilisation a été prolongée. Il est donc impératif de mobiliser l'articulation à un seuil infra douloureux dès que cela est possible. On peut débuter par une mobilisation passive, mais le relai par une mobilisation active doit se faire au plus tôt dans l'évolution. L'ancien dogme qui consistait à immobiliser et interdire l'appui entrainait des séquelles fonctionnelles importantes.

Pour les jeunes enfants, il peuvent être laissés libres de leur mouvement, la diminution rapide des douleurs avec le traitement antibiotique entrainant une reprise spontanée de l'activité.

2.2. Arthrites tuberculeuses

Voir le chapitre « Tuberculose ».

Tableau classique d'arthrite ou d'ostéo- arthrite (hanche) subaiguë ou chronique avec doulours peu intenses d'allure mécanique et peu ou pas de signes généraux. Le liquide citrin de ponction note une cellularité à prédominance lymphocytaire et documente le BK (examen direct, PCR si possible et culture...).

3. Spondylodiscites

3.1. Spondylodiscites bactériennes communes

Tableau aigu avec fièvre, altération de l'état général et douleurs inflammatoires rachidiennes à irradiation parfois radiculaire. Les radiographies, notent vers la 2e semaine des signes de spondylodiscite (pincement discal, lyse vertébrale, géodes, irrégularité des plateaux, atteinte en miroir de la vertèbre voisine). Le staphylococcique est souvent en cause. La porte d'entrée cutanée ou ORL et le terrain sont à préciser. La biologie confirme un syndrome inflammatoire, une hyperleucocytose à polynucléaires. La documentation microbiologique quand possible est essentielle.

3.2. Spondylodiscite tuberculeuse

Le Mal de Pott d'évolution plus lente que les autres spondylodiscites bactériennes représente 90 % des localisations osseuses de la tuberculose. La douleur rachidienne est persistante, initialement souvent d'allure mécanique (charnière dorso-lombaire, dorsale, lombaire plus rarement cervicale). Le diagnostic peut être tardif au stade de, déformation axiale (cyphose, photo 3), d'abcès prévertébral en fuseau, vers le psoas (psoïtis, photo 4) pouvant se fistuliser à la peau (aine) et de radiculalgie, voire de paraparésie ou paraplégie spastique par compression médullaire.

Photo 3. Mal de Pott, déformation rachidienne évoluée typique

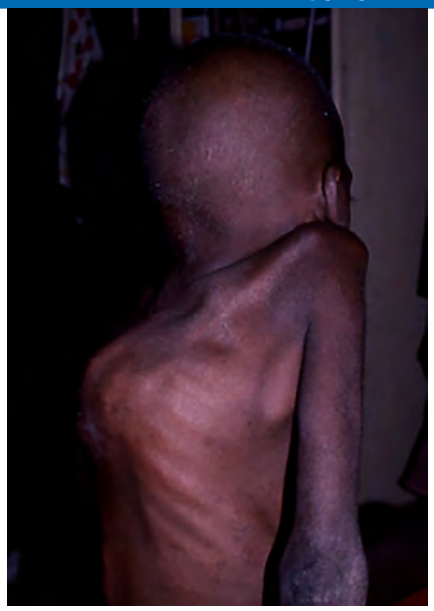


Photo 4. Psoïtis secondaire à un abcès du psoas droit

La radiographique illustre le mal de Pott avec l'aspect de destruction-reconstruction osseuse vertébrale antérieure (charnière dorsolombaire, multifocalité, photo 5). La chronicité et la longue tolérance de la maladie peut aboutir à des destructions majeures avec cyphose angulaire, scoliose... Le scanner et surtout IRM, quand possibles, orientent bien le diagnostic (photo 6). L'atteinte pulmonaire associée conforte le diagnostic microbiologique car la ponction chirurgicale est un geste non anodin, réservé aux spondylodiscites isolées. Le traitement antituberculeux d'épreuve reste la règle.

Photo 5. Mal de Pott, image radiographique de lyse vertébrale en carie avec aspect miroir et effacement du disque en L3-L4

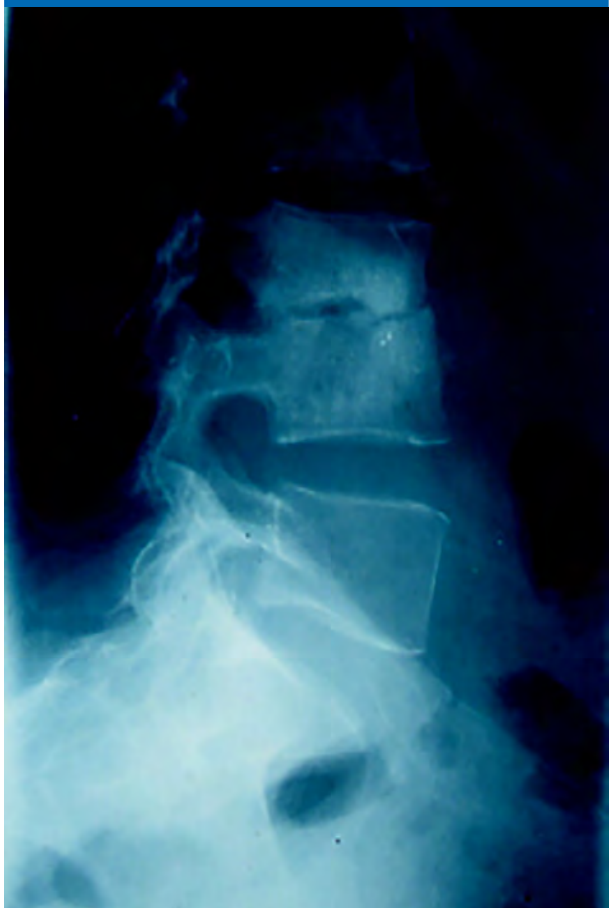
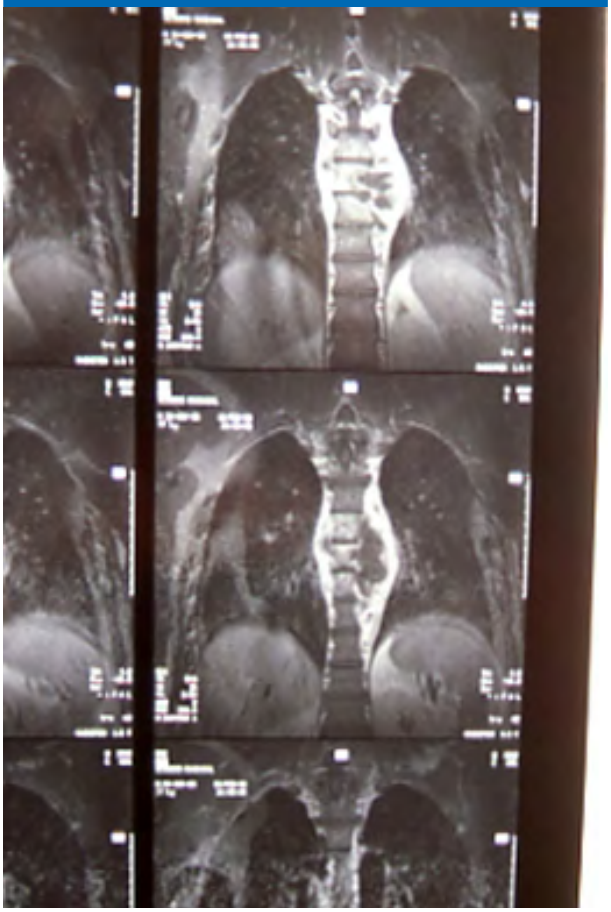


Photo 6. Mal de Pott, aspect tomodensitométrique d'une spondylodiscite thoracique étagée avec abcès de contiguité



La spondylodiscite à *Histoplasma duboisii* est un diagnostic différentiel exceptionnel de la tuberculose rachidienne qu'il faut savoir évoquer en cas d'échec d'un traitement antituberculose présomptif bien conduit.

4. Principes généraux du traitement

La prise en charge est multidisciplinaire. Le traitement est essentiellement médical, associant antibiothérapie et immobilisation que ce soit de l'os long, de l'articulation ou du rachis.

4.1. Antibiothérapie

Dans les IOA aiguës, l'antibiothérapie doit être probabiliste et débutée après le bilan bio-microbiologique (hémocultures, prélèvements locaux, bilan inflammatoire,…). L'amoxicilline - acide clavulanique couvre entre autre *S. aureus* Méti-S, streptocoques, une partie des BGN et *Kingella kingae*, espèce fréquemment en cause chez l'enfant de moins de 4 ans. Chez l'enfant, on peut proposer une céphalosporine de 1re génération orale ou mieux amoxicilline + acide clavulanique par voie orale après 3 jours IV. La durée de traitement recommandée est de 2 semaines dans les arthrites isolées et 3 semaines dans les ostéomyélites.

Chez l'adulte, les infections sur matériel relèvent d'un traitement par pénicillines M IV, puis relais oral par quinolones + rifampicine (si infection documentée et BK exclu). En l'absence de matériel, la clindamycine ou le cotrimoxazole peuvent être utilisé. Dans les infections à BGN, une quinolone peut être utilisée en monothérapie si germe isolé sensible.

Les tableaux 2 et 3 résument quelques propositions d'antibiothérapie.

La rifampicine ne doit jamais être prescrite en monothérapie, ni en probabiliste ni surinfection aiguë. Le relais *per os* et l'association d'une autre molécule sont decidés selon le germe en cause ou supposé… On doit suveiller la tolérance et le risque d'interactions médicamenteuses (voir le chapitre "Interactions médicamenteuses").

La durée recommandée d'antibiothérapie dans les arthrites de l'adulte est de 6 semaines.

Dans les ostéites de l'adulte, le traitement est de 6 à 12 semaines selon la présence ou non de matériel d'ostéo-synthèse ou de prothèse. Le matériel infecté devra être remplacé.

4.2. La chirurgie

La chirurgie est rarement nécessaire. Elle peut être utile à la phase précoce pour permettre des prélèvements microbiologiques et adapter l'antibiothérapie. Le traitement chirurgical est réservé au diagnostic incertain, au traitement des complications, en particulier une compression médullaire par spondylodiscite aiguë, au drainage d'un abcès volumineux ou à l'ablation d'un séquestre.

4.3. La rééducation fonctionnelle

L'immobilisation doit être d'une durée la plus courte possible : les séquelles fonctionnelles sont d'autant plus importantes que l'immobilisation a été prolongée. La remise en charge doit être précoce en fonction de l'évolution algique.

Aucune étude n'a démontré l'efficacité de la décharge articulaire pour la prévention de la chondrolyse ou d'une ostéonécrose épiphysaire au cours d'une arthrite septique.

Dans les ostéomyélites de l'enfant, ceux-ci doivent être incités à reprendre une activité articulaire dès que possible, et leurs mouvements ne doivent pas être entravés.

Dans le cas particulier des spondylodiscites, la nécessité d'une immobilisation par corset dépend de l'étage de l'infection – elle est particulièrement importante à l'étage cervical – et de la stabilité vertébrale. La douleur est un bon élément de guidage en l'absence de possibilité d'imagerie, les lésions instables étant les plus douloureuses. La durée de port du corset dépend de l'évolution de ces douleurs, de quelques semaines à quelques mois.

4.4. Autres thérapeutiques

- Education thérapeutique, tant pour la prise prolongée des antibiotiques que pour la partie rééducative, soutien psychologique.
- Vaccinations (tétanos, méningites, fièvre typhoïde, pneumocoque…).
- Prévention des complications thromboemboliques et des escarres.

Tableau 2. Principaux antibiotiques et posologies utilisées au cours des infections ostéo-articulaires de l'adulte à fonction rénale normale. Les posologies sont données à titre indicatif, se référencer aux guides d'utilisation d'antibiotiques nationaux au moment de la prescription

	Familles d'antibiotique de 1re intention	DCI et posologie habituelle
IV	Pénicillines anti-staphylococciques	Oxacilline ou Cloxacilline 150 - 200 mg/kg/j en 4 doses
IV	Céphalosporines de 1re génération	Cefazoline : 75 – 100 mg/kg/j en 4 doses
IV	Céphalosporines de 3e génération	Cefotaxime : 150 – 200 mg/kg/j en 4 doses Ceftriaxone : 50 mg/kg/j en une ou deux doses
IV/PO	Fluoroquinolones	Ofloxacine : 400 à 600 mg/j en 2 ou 3 prises Lévofloxacine : 500 à 750 mg/j en une prise Ciprofloxacine : 1500 mg/j en deux prises
PO	Aminosides	Gentamicine : 3 - 5 mg/kg/j 1-2 IV

Tableau 2. Principaux antibiotiques et posologies utilisées au cours des infections ostéo-articulaires de l'adulte à fonction rénale normale. Les posologies sont données à titre indicatif, se référencer aux guides d'utilisation d'antibiotiques nationaux au moment de la prescription

	Familles d'antibiotique de 1re intention	DCI et posologie habituelle
PO	Lincosamides	Clindamycine : 1 800 mg/j en 3 prises
PO	Sulfamides	Cotrimoxazole : 1 600/320 mg/j en 2 prises
PO	Rifamycines jamais en monothérapie, ni en probabiliste ni sur infectiion aiguë)	Rifampicine : 8-13 mg/kg/j en une prise

Tableau 3. indications des antibiotiques probabilistes selon le terrain au cours des infections ostéo-articulaires.
Concernant les enfants, les recommandations sont adaptées de la publication de 2017 de l'European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID)

Terrain	Antibiothérapie
Nourrissons < 3 mois	Cefazoline (ou pénicilline anti-staphylococcique) + gentamicine
Enfants de 3 mois à 5 ans	Cefazoline ou cefuroxime Clindamycine* Amoxicilline – Acide clavulanique C3G
Enfants > 5 ans	Pénicilline anti-staphylococcique Céfazoline Clindamycine** C3G +/- clindamycine** (Drépanocytose)
Adolescents et adultes	Péni anti-staphylococcique Amoxicilline – Acide clavulanique Clindamycine Cotrimoxazole
Drépanocytaires	C3G C1G
Pied diabétique	Clindamycine Amoxicilline – Acide clavulanique
Infections sur matériel	Pénicilline anti-staphylococcique IV en probabiliste puis relais po en fonction de la documentation. Privilégier rifampicine + quinolone en cas d'infection à *S. aureus* sensible
Tuberculose	Se conformer aux recommandations nationales

C1G : Céphalosporine de 1re génération, C3G : Céphalosporine de 3e génération
* Dans les régions de faible prévalence de *Kingella kingae*
** En cas de haute prévalence de résistance à la méticilline

5. Conclusion

L'infection ostéo-articulaire reste une pathologie fréquente et très lourdement handicapante en zone à ressource limitée. Elle est dominée par l'ostéomyélite aiguë staphylococcique du nourrisson et de l'enfant drépanocytaire. La tuberculose est plus fréquente en cas de co-infection par le VIH. Les spondylodiscites, lorsqu'elles sont d'évolution subaiguë ou chronique, doivent être suspectées d'être tuberculeuses jusqu'à preuve du contraire, imposant de traquer un foyer pulmonaire associé. Même en l'absence de confirmation microbiologique, un traitement d'épreuve doit être réalisé en cas de suspicion clinique.

Les ostéites par inoculation directe lors d'un traumatisme sont également fréquentes, alors que les ostéites post-chirurgicales demeurent rares.

Les autres causes d'infections ostéo-articulaires, notamment à bactéries plus rares ou d'origine mycosique, demeurent heureusement exceptionnelles mais ne doivent pas être méconnues.

Dans les arthrites, la mobilisation précoce et la rééducation sont essentielles pour obtenir une guérison fonctionnelle et une restitution «*ad integrum*» de la fonction articulaire.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)

https://www.gilar.org

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)

Hyperéosinophilie, interprétation de la numération sanguine et syndrome mononucléosique

1. Interprétation de la numération sanguine

1.1. Introduction

La numération sanguine sanguine (NFS ou hémogramme) est un examen automatisé de pratique courante dans les hôpitaux de district (niveau 2). Le sang intraveineux est recueilli sur tube EDTA, qui peut également servir à la demande de, VS, groupe rhésus, électrophorèse de l'hémoglobine, frottis pour recherche de paludisme ou étude cytologique... Le tableau 1 résume les caractéristiques d'une NFS normale selon l'âge et le sexe.

Tableau 1. Numération sanguine, valeurs normales

Titre colonne	Nouveau-né	Enfant 1 an	Adulte
Hémoglobine (g/dL)	14-23	12-16	12-16 (Femme) 10,5-16 (Femme enceinte) 13-17 (Homme)
Nombre de GR (10^6/mm^3)	4-6	3,5-5	4-5,5 (Femme) 4,5-6 (Homme)
Hématocrite (%)	45-65	35-45	35-50 (Femme) 40-55 (Homme)
VGM (taille des GR (fL = femtolitres, 1 fL = 1 µm^3))	106	78	80-95
GB (G/L) Neutrophiles Lymphocytes Monocytes Eosinophiles Basophiles	10-26	10-15	4-10 14-4 1,7-7 0,1-1 0,05-0,5 0,01-0,1
Plaquettes (G/L)	150-400	150-400	150-400

1.2. Anomalies des globules rouges

1.2.1. Anémie

Une anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieure à la normale attendue selon l'âge et le sexe. Elle impose d'évaluer rapidement sa tolérance (insuffisance cardiaque, choc hypovolémique) et d'éliminer les diagnostics rapidement évolutifs (hémorragie, paludisme…) afin de débuter rapidement le traitement symptomatique et étiologique. Les fausses anémies peuvent être physiologiques (dilution de la femme enceinte) ou pathologiques (hyperprotidémie, dilution de l'insuffisance cardiaque). Toute anémie doit s'accompagner du dosage des réticulocytes afin de définir son caractère régénératif (réticulocytes > 100 G/L) ou non. Selon le volume globulaire moyen (VGM), on définit les anémies microcytaires (VGM < 80 femtolitre ou fL), normocytaires (VGM entre 80 et 95 fL) et macrocytaires (VGM > 95 fL) (figure 1).

En zone tropicale, les anémies sont multifactorielles, infectieuses, carencielles (en fer, folates, vitamine B12 de la grossesse...) et congénitales (hémoglobinopathies). Les principales pathologies infectieuses anémiantes sont le paludisme, les infections virales (dont le VIH et le Parvovirus B19), les ankylostomes (carence martiale), les bothriocéphales (carence en vitamine B12), la leishmanisose viscérale et la tuberculose (anémie centrale).

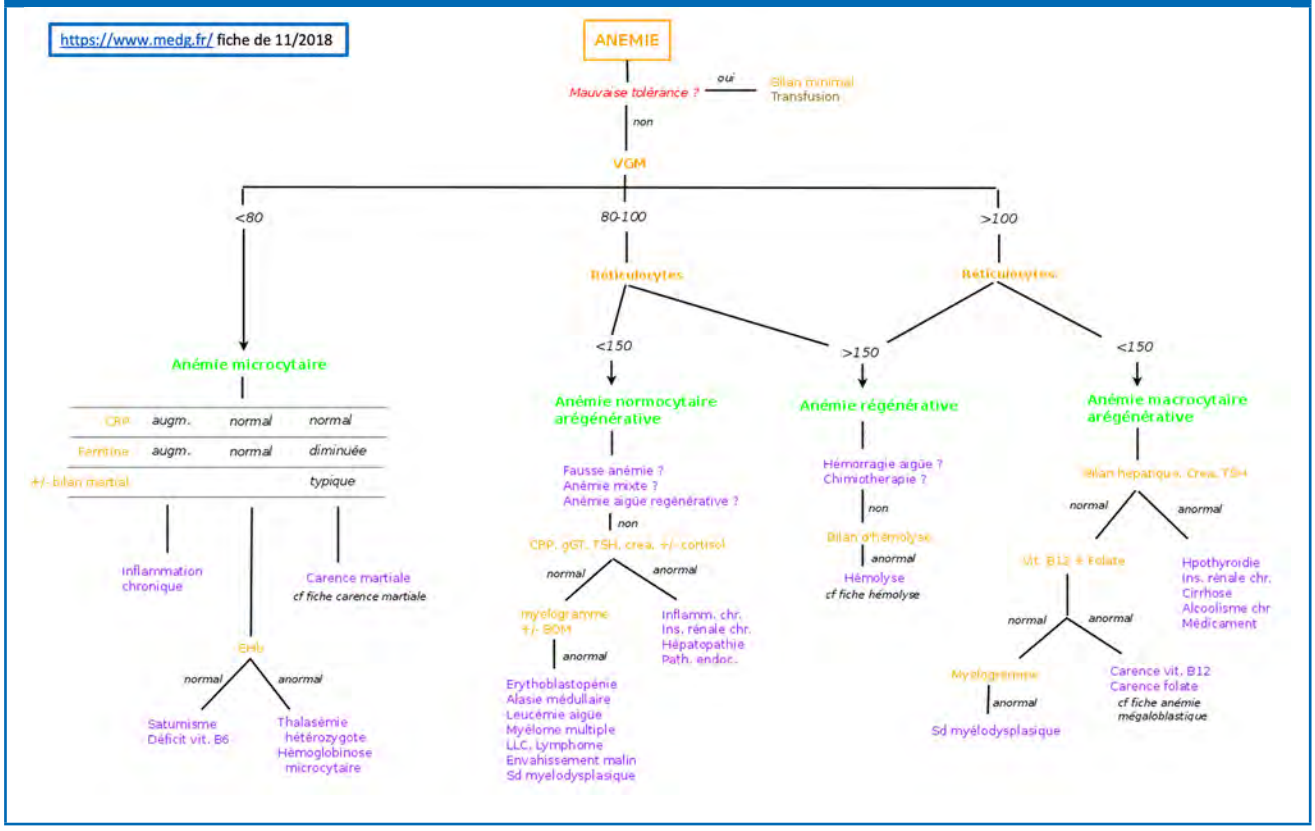
Parmi les anémies congénitales, les hémoglobinopathies sont les plus communes. La drépanocytose, de transmission autosomique dominante, est responsable d'une anémie hémolytique et de crises vaso-occlusives déclenchées par le froid ou un syndrome infectieux à germes encapsulés (pneumocoques , méningocoques) ou autres (*Haemophilus influenzae*, salmonelles, Parvovirus B19...). Les hémoglobinoses C (Afrique), D (Inde) et E (Asie du Sud-Est) sont plus rares. Les thalassémies, transmises sur le mode autosomique dominant, sont prédominantes dans le bassin méditerranéen, alors qu'on retrouve les béta thalassémies en Afrique sub-saharienne et les alpha-thalassémies en Asie du Sud-Est. Le déficit en G6PD, lié au chromosome X, est le plus fréquent, essentiellement en Afrique sub-saharienne, en Asie, au Moyen Orient et sur le pourtour du bassin méditerranéen. Il se manifeste par des hémolyses aiguës à la suite d'un traitement oxydant (quinine par exemple). Le frottis peut mettre en évidence des corps de Heinz.

Il est important de noter que l'anémie est le plus souvent multifactorielle. Une supplémentation vitaminique et un déparasitage doivent systématiquement être envisagés.

1.2.2. Polyglobulie (Hte > 60 % chez l'homme, 56 % chez la femme)

Les polyglobulies secondaires sont les plus fréquentes et sont la conséquence d'une hypoxie chronique (cardiopathies congénitales avec shunt), d'une sténose des artères rénales ou de lésion tumorale (rénale, surrénalienne, ovarienne, utérine ou cérébelleuse). Une échographie abdominale et une gazométrie doivent donc être réalisées. Les polyglobulies primitives (maladie de Vaquez) sont plus rares.

Figure 1. Algorithme diagnostique devant une anémie



1.3. Anomalies des globules blancs

1.3.1. Polynucléose neutrophile (GB > 7 000/mm³)

Une polynucléose est physiologique au cours de la grossesse, ou induite par un stress, un effort physique, une intervention chirurgicale, une corticothérapie. Classiquement, la polynucléose est associée à une infection bactérienne ou une amibiase hépatique. Son absence doit faire évoquer une typhoïde, une rickettsiose, une brucellose, une tuberculose... La polynucléose inflammatoire est liée à une hémopathie, néoplasie, iatrogènie...

1.3.2. Neutropénie (GB < 1 500/mm³)

Une margination excessive est à priori sans risque infectieux (PNN collés à la surface des vaisseaux sans altération de leurs fonctionnalités) chez le sujet d'origine africaine et peut être démasquée à l'effort. Les principales étiologies des neutropénies aigues sont virales et iatrogènes. Une neutropénie au cours d'un accès palustre est classique. La neutropénie favorise les infections bactériennes et fongiques.

1.3.3. Hyperlymphocytose (L > 4 000/mm³)

L'hyperlymphocytose est fréquente au cours des viroses, de la trypanosomose. Elle est parfois en rapport avec une hémopathie lymphoïde. L'analyse morphologique sur frottis permet de différencier les syndromes mononucléosiques des causes lymphoprolifératives.

1.3.4. Lymphopénie (L < 500/mm³)

La lymphopénie est habituellement observée au cours de viroses (l'infection par le VIH surtout) et des hémopathies.

1.3.5. Syndrome mononucléosique/hyperéosinophilie (voir paragraphes ci dessous)

1.3.6. Autre

Une monocytose oriente vers une virose, un paludisme, une trypanosomose, une syphilis, une rickettsiose, une brucellose, une tuberculose. Une myélémie peut exister au cours d'un sepsis grave, des hémopathies ou de la tuberculose hématopoiétique. Une rubéole, une trypanosomose doivent être évoquées devant une plasmocytose.

1.4. Anomalie des plaquettes sanguines

1.4.1. Thrombopénie (Plaquettes < 150 G/L)

Toute thrombopénie sans signe hémorragique doit faire rechercher sur tube EDTA, une fausse thrombopénie par aggrégation, habituellement signalée par le laboratoire. Des critères de gravité doivent être recherchés à l'interrogatoire et à l'examen clinique (hémorragies extériorisées, lésion endobuccale). On différencie les thrombopénies centrales des thrombopénies périphériques (tableau 2). Les infections les plus thrombopéniantes sont le paludisme et les infections virales (arboviroses, VIH). Plus rarement, on évoquera une leptospirose, une borréliose, une rickettsiose, une babésiose, une histoplasmose disséminée. Les sepsis sévères peuvent être à l'origine d'une coagulation intra-vasculaire disséminée. Sans étiologie évidente, un myélogramme doit être discuté devant une thrombopénie isolée.

1.4.2. Thrombocytose (Plaquettes > 450 G/L)

Classiquement, une thrombocytose modérée est observée au cours de la grossesse, d'une carence martiale, d'une hémolyse chronique, et dans les suites d'une splénectomie ou d'un asplénisme. Plus rarement, elle est le témoin d'une hémopathie dont la plus fréquente est la thrombocytémie essentielle. Une thrombocytose > 1000 G/L, expose à des accidents thrombotiques imposant un traitement approprié et une prévention au long cours par salicylés.

Tableau 2. Etiologies des thrombopénies			
Périphériques			**Centrales**
Immunologiques	**Dilution**	**Consommation**	
Infections Paludisme, VIH, arboviroses, VZV, EBV, parvovirus B19, rubéole, CMV, sepsis, leptospirose **Auto-immunité** Lupus, polyarthrite rhumatoïde… **Hémopathies** Leucémie lymphoide chronique, lymphome… **Immuno-allergie** Héparine, anti-convulsivant, digitaliques **Allo-immunité** néonatale, post transfusionnnelle **Néoplasie** **Purpura thrombopénique immunologique**	Hypersplénisme	CIVD Microangiopathie thrombotique (MAT) Syndrome hémolytique et urémique (SHU), Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) Hémangiome Valve mécanique	Envahissement médullaire Myélodysplasie Tuberculose Leishmaniose Parvovirus B19

1.5. Pancytopénie

D'origine centrale, elle peut être causée par une hémopathie, une carence en vitamine B12 ou folates ou iatrogène. La tuberculose médullaire, la brucellose et la leishmaniose viscérale sont les infections les plus fréquemment en cause. Le syndrome d'activation macrophagique, diagnostiqué par le myélogramme, est associée à des hémopathies ou des infections bactériennes ou virales (EBV, VIH au stade SIDA).

D'origine périphérique, elle oriente vers une virose (VIH, CMV, EBV) à l'origine de manifestations auto-immunes ou vers un hypersplénisme (paludisme viscéral, cirrhose compliquant une hépatite virale).

2. Hyperéosinophilie

2.1. Définition

L'hyperéosinophilie sanguine (HE) est affirmée devant un taux supérieur à 0,5 g/L polynucléaires éosinophiles (légère si < 1,5 g/L, modérée entre 1,5 g et 5 g/L et massive > 5 g/L). Chez un patient sous corticothérapie, un taux de PE supérieur à 0,3 g/L définit une HE. Elle est fréquente en zone tropicale et souvent la conséquence d'une infection helminthique. Les étiologies virales (VIH, VHC), allergiques et médicamenteuses ne doivent pas être oubliées. La découverte d'une hyperéosinophilie doit être rattachée à une étiologie pour le traitement adapté et la prévention de la toxicité du syndrome hyperéosinophile chronique (poumon éosinophile, fibrose myocardique...).

2.2. Les urgences

Il existe plusieurs situations cliniques de l'HE systémique qui imposent une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente. Il s'agit des formes graves de primo-invasion helminthique, d'allergie médicamenteuse (DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic syndrom), de vascularites ou des proliférations hématologiques malignes.

Les signes sont alors, généraux sévères, un purpura vasculaire, des hémorragies sous-unguéales en flammèches, des atteintes d'organes multiples, un syndrome tumoral et un aspect atypique des cellules sanguines sur le frottis.

Le syndrome d'invasion helminthique massive atteint surtout les patients expatriés et correspond à une réaction allergique excessive à l'antigénémie parasitaire importante lors du passage sanguin ou tissulaires de formes larvaires (toxocarose, distomatoses, bilharzioses, ascaridiose, anguillulose). Le tableau clinique associe souvent une fièvre, une céphalée, une dyspnée asthmatiforme avec infiltrat pulmonaire labile (syndrome de Löffler) et des signes cutanés à type de prurit et d'urticaire. La confirmation biologique est parfois difficile à ce stade et le traitement s'appuie essentiellement sur une corticothérapie systémique dans les tableaux mal tolérés. Il est déconseillé d'administrer un traitement antihelminthique à ce stade pour une bilharziose, car inefficace en phase larvaire et potentiellement délétère par la libération massive d'antigènes.

2.3. Hyperéosinophilie des helminthoses

En zone tropicale, l'HE est le plus souvent la conséquence d'une ou plusieurs helminthoses mais elle n'est pas systématique, ni spécifique. Seules les helminthoses dont le cycle comporte un passage tissulaire ou vasculaire du parasite peuvent s'accompagner d'une HE sanguine (loi d'occurrence). L'HE esr rare et lègère en cas de vers digestifs à cycle direct sans migration larvaire ou d'ectoparasites. Au cours des helminthoses en phase d'état, l'HE sanguine est souvent légère ou absente. Le sujet expatrié peut présenter soit un tableau clinique franc avec HE importante lors d'une invasion parasitaire, soit une HE asymptomatique, tandis que le migrant et le sujet autochtone présentent plutôt une HE persistante, souvent modérée, et des lésions cliniques sévères en rapport avec une longue durée d'évolution (tableau 3). La connaissance des foyers endémiques de bilharzioses et de loase est indispensable.

Tableau 3. Orientation diagnostique devant une hyperéosinophilie

Signes respiratoires	**Helminthoses** Syndrome de Löffler lors de l'invasion larvaire (ascaridiose, ankylostomose, anguillulose, trichinose, bilharzioses), larva migrans viscérale (toxocarose), poumon éosinophile tropical (filarioses)… **Autres** Médicaments, allergies, aspergillose bronchopulmonaire allergique, pneumopathies idiopathiques aiguës et chroniques à éosinophiles, vascularites à ANCA, infiltrats tissulaires d'une hyperéosinophilie chronique
Signes cutanés	**Helminthoses** Urticaire et angio-oedème lors de l'invasion parasitaire, larva migrans viscérale, larva currens (anguillulose), larva migrans cutanée (ankylostomose), dermite des nageurs (bilharzioses), œdème migrateur (loaose, gnathostomose, dirofilariose), lymphangite (filarioses lymphatiques) ; nodules sous-cutanés, peau léopard : onchocercose **Autres** Toxidermie, DRESS, allergie, vascularites et connectivites, pemphigoïde bulleuse, pemphigus, dermatite herpétiforme, mastocytose, maladies cutanées idiopathiques à éosinophiles, lymphomes épidermotropes, clone lymphocytaire sécrétant IL5, retentissement tissulaire d'une hyperéosinophilie chronique
Signes digestifs	**Helminthoses digestives** **Autres** Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladies digestives idiopathiques à éosinophiles, lymphomes digestifs
Signes hépato-biliaires	**Helminthoses** Distomatoses **Autres** Angiocholite à éosinophiles

Tableau 3. Orientation diagnostique devant une hyperéosinophilie	
Myalgies	**Helminthoses** Trichinellose, phase de primo-invasion des helminthoses **Autres** Fasciite de Shulman, syndrome myalgie-éosinophilie lié au L-tryptophane
Signes ORL	**Rhinite allergique, vascularites** (maladie de Wegener)
Signes génito-urinaires	**Helminthose** : bilharziose génito-urinaire
Signes cardiologiques	**Helminthoses** Hydatidose, trichinose **Autres** Myocardite aiguë à éosinophiles, retentissement tissulaire d'une hyperéosinophilie chronique
Signes neurologiques	**Helminthoses** Neurocysticercose, phase de primo-invasion des helminthoses **Autres** Vascularites, retentissement tissulaire d'une hyperéosinophilie chronique
Syndrome pseudo-grippal	**Primo-invasions helminthiques** **Infection VIH**

Voir les chapitres « Parasitoses intestinales », « Filarioses », « Bilharzioses » et « Migrations larvaires et impasses parasitaires »

2.4. Prise en charge d'une hyperéosinophilie (tableau 4)

La fréquence de l'étiologie helminthique est telle qu'un traitement anti-helminthique d'épreuve se justifie systématiquement sans confirmation paraclinique (examens parasitologiques peu sensibles. La sérologie pas toujours spécifique reste d'un certain apport en cas de primo-invasion helminthique relevant d'une corticothérapie. La recherche de microfilaires sur le frottis permet d'identifier une microfilarémie importante qui incite à l'utilisation prudente de la diethylcarbamazine (DEC ou Notézine) pour prévenir le risque de lyse avec réaction sévère de Mazzotti.

Tableau 4. Prise en charge d'une hyperéosinophilie	
Elément	**Action**
Centre de santé communautaire (niveau 1)	
Situation d'urgence DRESS, invasion larvaire compliquée, vascularite, Hémopathie	Adresser au centre de santé de niveau 2/3
Allergie ?	Eviction de l'allergène + traitement anti-helminthique d'épreuve[1]
Prise médicamenteuse récente ?	Arrêt du médicament incriminé ± traitement anti-helminthique d'épreuve[1]
Invasion larvaire ? Expatrié, zone d'endémie de bilharziose, HE > 1,5 g/L, signes généraux	Corticothérapie si mauvaise tolérance Traitement anti-helminthique différé
Absence d'élément ou parasitose à la phase d'état suspectée	Traitement anti-helminthique d'épreuve[1]
Contrôle de la NFS à 1 mois si persistance : adresser au centre de santé de niveau 2 ou 3	

Tableau 4. Prise en charge d'une hyperéosinophilie	
Elément	**Action**
Centre de santé de niveau 2 ou 3	
Primo-invasion larvaire suspectée	Sérologies parasitaires si disponibles en fonction des endémies locales, des éventuels signes cliniques d'accompagnement (distomatoses, cysticercose, filarioses, hydatidose, bilharzioses, toxocarose, trichinose…) 3 EPS, 3 EPU si endémie bilharzienne, frottis sanguin(2) Corticothérapie si mauvaise tolérance Différer le traitement anti-helminthique
Parasitose en phase d'état suspectée	3 EPS, 3 EPU si endémie bilharzienne, frottis sanguin(2) Renouveler le traitement anti-helminthique
Vascularite suspectée	ANCA
Hémopathie suspectée	Myélogramme, Biopsie ostéo-médullaire
Dans tous les cas	Sérologies VIH, hépatite C, Radiographie pulmonaire
Contrôle NFS 1 mois minimum après traitement • Si normalisation : arrêt du suivi • Si persistance : - reprendre les explorations parasitologiques directes et sérologiques - évoquer une cause non parasitologique et envisager explorations invasives - si persistance d'une hyperéosinophilie élevée de façon chronique, initier un suivi de la fonction cardiaque (ECG, échographie)	

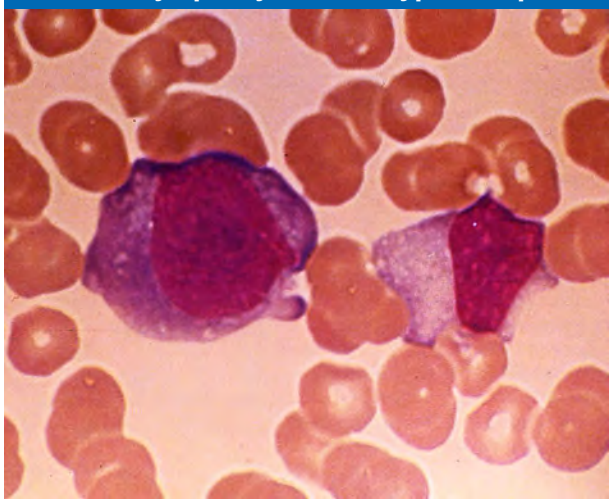
(1) Traitement anti-helminthique
Albendazole 400 mg/j pendant 3 jours (ou autres dérivés azolés) + Ivermectine 200 microg/kg (prise unique) + Praziquantel 40 à 60 mg/kg en prise unique
(2) En zone d'endémie de loase ou de filariose lymphatique
EPS : examen parasitologique des selles avec méthode d'enrichissement, EPU examen parasitologique des urines

3. Syndrome mononucléosique

3.1. Définition

Le syndrome mononucléosique se définit par la présence de lymphocytes activés bleutés hyperbasophiles à la coloration de Giemsa (photo 1). Une inversion de formule et une hyperlymphocytose sont souvent associées. Les étiologies à documenter en zone tropicale sont la primo-infection à VIH et le paludisme. Les primo-infections à EBV (mononucléose infectieuse), CMV et toxoplasmose sont le plus souvent asymptomatiques en zone tropicale. Le syndrome mononucléosique peut s'accompagner d'une fièvre et d'une asthénie qui persistent parfois plusieurs semaines.

Photo 1. Lymphocyte activé hyperbasophile



3.2. Eliminer les urgences

Le premier temps de l'examen clinique consiste en la recherche de signes d'alerte orientant vers une pathologie infectieuse ou hématologique nécessitant une prise en charge précoce.

Le terrain est évalué par l'interrogatoire éventuellement aidé des constatations cliniques. Une grossesse en cours doit faire évoquer une primo-infection toxoplasmique pour laquelle un traitement peut être proposé afin de limiter le risque de toxoplasmose congénitale. Un contexte d'immunodépression profonde (infection par le VIH, hémopathie, traitement immunosuppresseur) oriente vers une infection à CMV disséminée pouvant bénéficier d'un traitement antiviral si disponible. L'interrogatoire également cherche la prise récente d'un traitement conventionnel ou traditionnel évoquant une allergie médicamenteuse ou apparentée imposant l'arrêt immédiat et la contre-indication à vie de la molécule incriminée. L'examen recherche des signes évocateurs d'une anémie mal tolérée, un ictère ou un syndrome hémorragique, car une anémie hémolytique et une thrombopénie périphérique profonde compliquent parfois la primo-infection à EBV ou VIH. La tolérance de la fièvre est systématiquement évaluée. Enfin, un syndrome méningé ou une polyradiculonévrite orientent vers une infection à EBV ou à VIH. Le bilan biologique de première intention élimine des cytopénies profondes et un accès à *Plasmodium* spp. Dans tous les cas, le frottis doit être relu par un biologiste expérimenté afin d'écarter une leucémie aiguë dont les blastes peuvent être confondus avec des lymphocytes activés.

3.3. Orientation diagnostique

Le tableau 5 résume les éléments d'orientation étiologique d'un syndrome mononuléosidique.

Tableau 5. Orientation diagnostique devant un syndrome mononucléosique selon les présentations cliniques

Angine	Eruption cutanée	Fièvre isolée	Adénopathies	Ictère
VIH EBV CMV	EBV CMV VIH Toxicité médicamenteuse	CMV EBV VIH Paludisme	EBV CMV VIH Toxoplasmose Rubéole	Paludisme Hépatite virale A, B, C, D, E CMV EBV VIH

Les anomalies biologiques associées au syndrome mononucléosique sont souvent communes et non spécifiques. À l'hémogramme, l'hémoglobine peut être abaissée en raison d'une hémolyse (infection virale ou paludisme), les plaquettes sont souvent abaissées quelle qu'en soit l'étiologie ; une éosinophilie peut accompagner une allergie médicamenteuse mais est plus souvent due à une infection helminthique sous-jacente. Les anomalies du bilan

hépatique sont fréquentes, dominées par la cytolyse parfois très importante en cas d'hépatite virale aiguë ou de primo-infection EBV.

3.4. Confirmation diagnostique

La plupart des syndromes mononucléosiques ont une évolution spontanément favorable. Le risque est de méconnaître une infection susceptible d'engager le pronostic immédiatement (paludisme, hépatite grave) ou de manière différée (primo-infection VIH). Si le diagnostic de paludisme repose sur un examen disponible dans les hôpitaux de district, la quasi-totalité des autres diagnostics de certitude (y compris la primo-infection à VIH) nécessite la réalisation de test sérologiques qui ne peuvent s'effectuer le plus souvent qu'en milieu hospitalier (tableau 6). Ces sérologies peuvent être négatives en phase précoce. Il faut s'imposer de répéter la sérologie VIH deux à trois semaines plus tard en cas de suspicion de primo-infection par le VIH. Le contrôle de l'hémogramme avec frottis sanguin est également nécessaire pour éliminer une éventuelle hémopathie débutante.

Tableau 6. Diagnostic étiologique des syndromes mononucléosiques

Infection	Hôpital de district (niveau 2)	Hôpital de référence (niveau 3)
Paludisme	Goutte épaisse, test rapide	
MNI		MNI test, IgM anti-EBV
CMV		IgM et IgG anti-CMV
VIH	Dépistage précoce du VIH	Sérologie VIH, charge virale VIH
Hépatite virale, toxoplasmose, rubéole…		Sérologies

3.5. Traitement

Le traitement repose sur celui de l'étiologie lorsqu'elle est identifiée. Une corticothérapie (0,5-1 mg/kg/jour) de courte durée (1 semaine) peut être proposée dans les formes sévères de primo-infection à EBV.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.revmed.ch/view/484637/4028708/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2013-15s_sa05_art05.pdf

https://www.jle.com/fr/revues/mst/e-docs/hypereosinophilie_sanguine_en_zone_tropicale_298026/article.phtml?t

Tuberculose

1. Épidémiologie (tableau 1)

La tuberculose est la douzième cause de mortalité dans le monde (1,8 million de décès par an) et la première cause de mortalité due à une bactérie unique. L'OMS a rapporté en 2019 10 millions de nouveaux cas de tuberculose-maladie dont 44 % en Inde ou Asie du Sud-Est, et 25 % en Afrique. Plus de 95 % de la mortalité et de la morbidité s'observent dans les pays à ressources limitées, mais le taux de mortalité par tuberculose dans le monde a chuté de 55 % entre 1990 et 2019. Un tiers de la population mondiale est infecté. Le risque annuel d'infection par le bacille de Koch (BK) en Afrique est de 1,5 à 2,5 %. Ainsi, plus de 50 % des adultes africains de 20 à 40 ans sont infectés par le BK et risquent de développer une tuberculose, l'incidence y était de 167/100 000 en 2019. La tuberculose est la cause de 1,9 % des décès dans le monde. Cinquante pour cent des tuberculeux ont des expectorations bacillifères et sont donc hautement contagieux. Un patient expectorant des BK contamine en moyenne une personne de son entourage par mois. Le délai moyen de dépistage d'un tuberculeux est de 1 an à 1 an et demi dans les pays à ressources limitées. En 2019, près de 450 000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante (MDR) ; 5 à 10 % des souches MDR sont ultra-résistantes (XDR) et on observe même l'apparition de souches totalement résistantes. Les trois pays ayant recensé le plus de cas de tuberculose MDR en 2019 étaient l'Inde (27% des cas), la Chine (14 %) et la fédération de Russie (8 %). Globalement en 2019, 3,3 % des nouveaux cas de tuberculose et 17,7 % des cas préalablement traités étaient MDR. Les pays de l'ex-Union Soviétique sont ceux comptant la plus grande proportion de cas MDR, allant jusqu'à plus de > 50 % chez les sujets préalablement traités.

La pandémie du Covid-19 a peturbé l'accès au dépistage des nouvelles infections (figure 1) et le maintien du traitement antiBK. La mortalité liée à la tuberculose est encore suivie en post Covid-19 (figure 1). Le retard à rattraper est souligné par l'OMS et le Fonds mondial de la riposte contre le BK a alloué un budget supplémentaire pour pallier à l'impact du Covid-19 (figure 2).

Les principaux facteurs d'amplification de la tuberculose sont la pauvreté, la malnutrition, le VIH et plus récemment l'extension des tuberculoses à bacilles multirésistants. Les personnes infectées par le VIH ont 20 à 30 fois plus de risques de développer la tuberculose (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

Influence du VIH sur l'épidémiologie de la tuberculose :
- passage de la tuberculose-infection à la tuberculose-maladie plus important (30 % versus 10 % sans VIH) ;
- formes aiguës et disséminées plus fréquentes ;
- augmentation de la létalité (15 %) ;
- plus grande susceptibilité aux effets secondaires des antituberculeux, en particulier à ceux de la thiacétazone ;
- susceptibilité accrue à contracter une tuberculose nosocomiale (risque de BK résistants).

Tableau 1. Indicateurs épidémiologiques de la tuberculose
Indicateurs mesurant la tuberculose-maladie • Mortalité annuelle par tuberculose (/100 000 ou nombre annuel/région) • Morbidité : prévalence/100 000 ; incidence/100 000 • Risque annuel d'infection (RAI)
Indicateurs mesurant l'infection (enquêtes par IDR) ou test de détection de l'interféron gamma (IGRA plus accessible depuis sa recommandation par l'OMS) • Prévalence • Incidence

Tableau 1. Indicateurs épidémiologiques de la tuberculose

Indicateurs de suivi d'un programme

- Analyse des éléments chiffrés (âge, sexe, formes cliniques).
- Indicateurs déduits des analyses de cohortes :
  - guéris
  - traitements terminés
  - décédés
  - perdus de vus
  - échecs
  - transférés
- Efficacité épidémiologique : taux de succès du traitement chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire BK + comparé à leur taux de détection (risque annuel d'infection) : jugé bon si respectivement de 80 % et 65 %
- Surveillance des taux de résistance primaires et secondaires
- Surveillance de la prévalence du VIH chez les tuberculeux

Paramètres de l'histoire naturelle de la tuberculose

- Transmission ou risque d'être infecté
- Passage de l'infection à la maladie
- Devenir des malades non traités :
  - décès
  - guérison spontanée
  - diffusion chronique

Figure 1. Décès par tuberculose et nouvelles infections (hors VIH décès en baisse de 21 % depuis 2002) (https://www.unaids.org/fr/story-type/update)

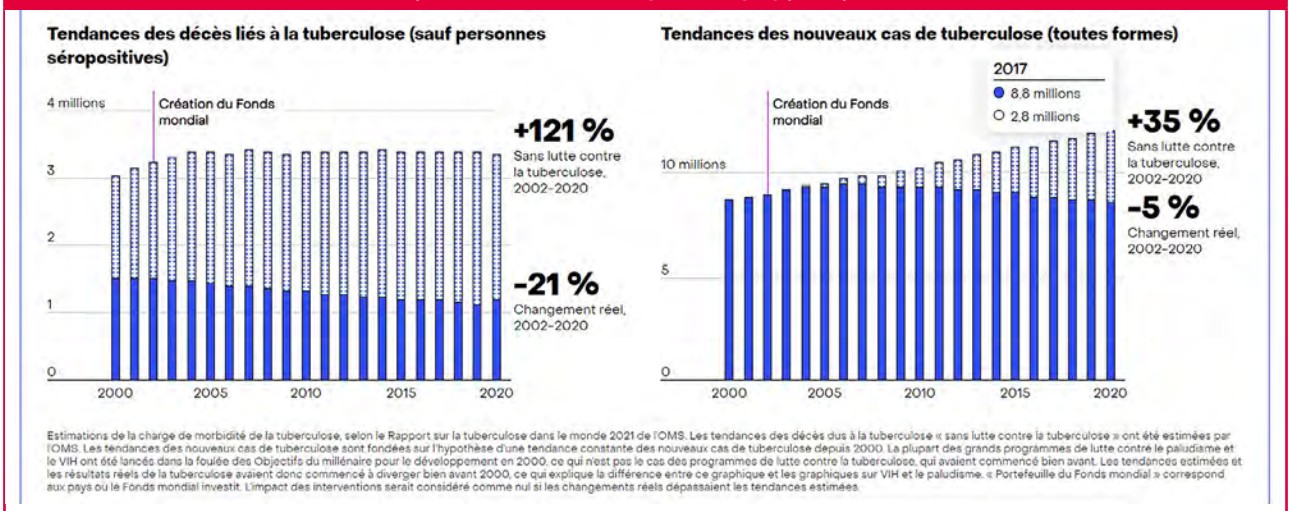
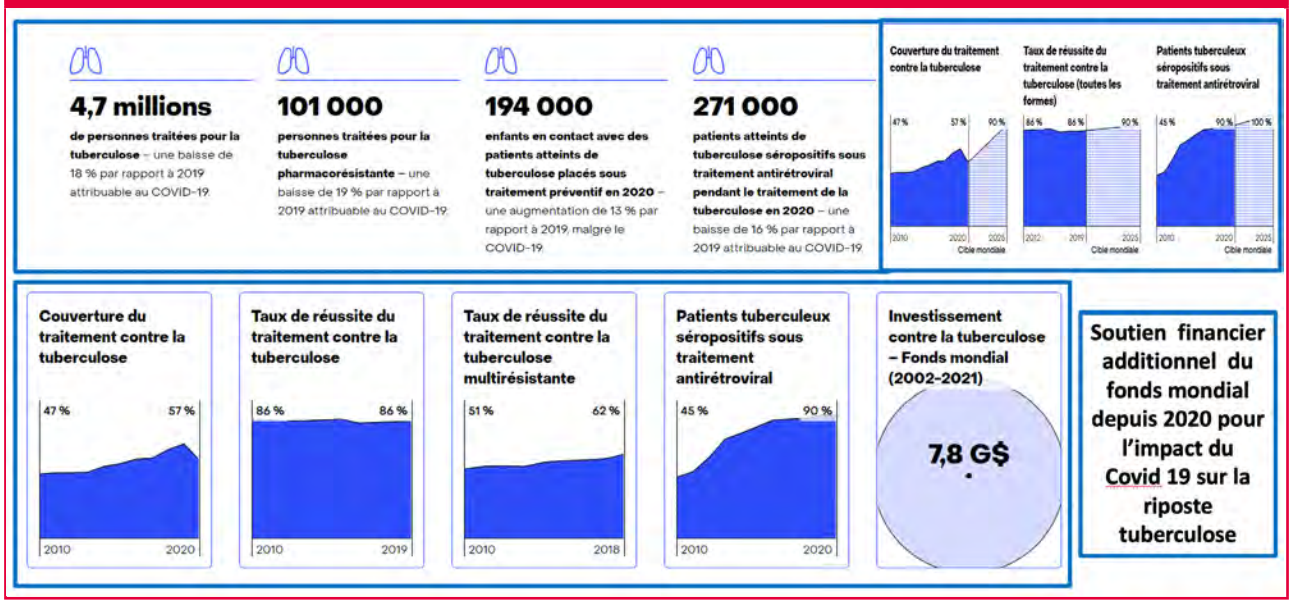


Figure 2. Etats des lieux en 2020 sur la tuberculose dans les pays soutenus par le Fond mondial (https://www.unaids.org/fr/story-type/update)



2. Physiopathologie

Les bactéries responsables de la tuberculose humaine sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*. Ce sont des bacilles acido-alccolo-résistants (BAAR), aérobies stricts. La tuberculose pulmonaire est presque toujours due à *M. tuberculosis* (BK). La contamination est inter-humaine, par voie aérienne ainsi qu'à partir de gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (gouttelettes de Pflügge).

La primo-infection tuberculeuse (PIT) post inhalation guérit le plus souvent spontanément. Cependant, l'infection tuberculeuse persiste à l'état latent. Il s'agit de l'**infection tuberculeuse latente** (ITL) avec des bacilles vivants mais dormant pendant des années après la guérison apparente de la PIT. Les sujets atteints d'ITL ne présentent, par définition, aucun signe clinique ou radiologique de tuberculose. L'ITL évolue vers une **tuberculose active**, ou **tuberculose maladie**, chez environ 10 % des adultes immunocompétents. Le risque est beaucoup plus élevé chez l'enfant, dépassant 40 % chez le nourrisson. La tuberculose maladie, habituellement pulmonaire, peut survenir dans les mois qui suivent la PIT ou plus tard au cours de la vie par réactivation des bacilles dormants. La réactivation de la maladie est favorisée par une baisse de l'immunité cellulaire : du vieillissement, du stress, de la malnutrition et de l'immunodépression (corticothérapie, chimiothérapie, infection à VIH,…). Une dissémination par voie lymphatique ou hématogène expose dans 25 % des cas à la miliaire et aux tuberculoses extra-pulmonaires dont 70 % chez les patients VIH+.

Sans traitement, la tuberculose pulmonaire active est mortelle dans 50 % des cas guérit spontanément dans 25 % des cas et devient chronique dans 25 % des cas, favorisant la diffusion. Sous traitement adapté et suivi, la tuberculose devrait toujours guérir. La mortalité de la tuberculose multi-résistante est 7 à 9 fois plus élevée que celle de la tuberculose sensible.

3. Diagnostic

3.1. L'examen microscopique direct

La technique la plus efficace est l'examen direct des crachats et des prélèvements broncho-alvéolaires par coloration de Ziehl-Neelsen (photo 1), avec une lecture à l'objectif x 100 du microscope ou par coloration à l'auramine et lecture en fluorescence (abréviation M0 si négatif, M+ si positif). Au moins trois examens à des moments différents des crachats « profonds » ou recueillis par tubage gastrique à jeun sont nécessaires. Actuellement, la lecture des lames de crachats se fait de plus en plus par fluorescence avec objectif à diodes luminescentes LED qui facilite le travail et le rendement. L'examen direct doit être réalisé au minimum sur deux crachats, avec

un léger gain de rendement si l'on réalise un examen supplémentaire sur un troisième crachat. Le nombre des bacilles observés sur les frottis doit être noté car corrélé à la contagiosité du malade (tableau 2). Un examen direct positif correspond à au moins 10^4 BAAR/mL.

Photo 1. BAAR à la coloration de Ziehl

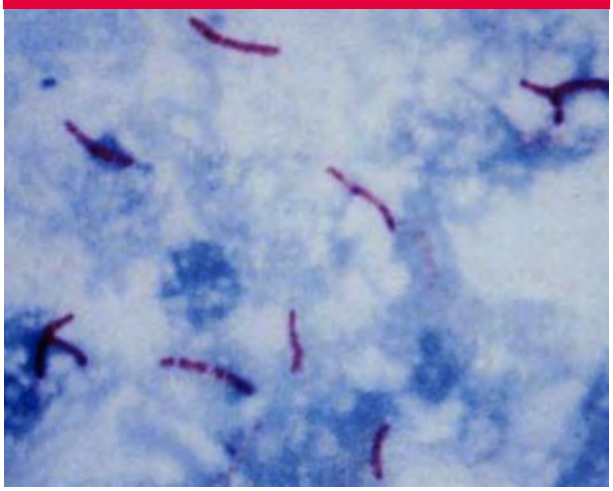


Tableau 2. Notation des résultats de l'examen direct des crachats (objectif : x 100)

Pas de BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	0
1 à 9 BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	nombre exact
10 à 99 BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	+
1 à 10 BAAR	Par champ	++
Plus de 10 BAAR	Par champ	+++

3.2. La culture

La culture doit être réalisée autant que possible pour que les centres de référence évaluent la prévalence des BK résistants. Elle se fait sur milieu solide à l'œuf de Lowenstein-Jensen ou de Coletsos (le BK pousse en 6 à 8 semaines). La pousse est plus rapide sur milieu gélosé de Middlebrook ou en milieu liquide par système fluorescent MGIT (10 à 20 jours). On ensemence les crachats, les pus caséeux et les prélèvements tissulaires (abréviation C0 si négatif, C+ si positif). L'identification se fait selon la vitesse de croissance, le caractère morphologique des colonies, le caractère morphologique au Ziehl, les caractères biochimiques, et la croissance en présence d'inhibiteurs.

L'antibiogramme permet de rechercher une résistance primaire aux anti-tuberculeux de première ligne ou secondaire lors de l'échec du traitement avec rechute.

3.3. Les tests d'amplification des acides nucléiques Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra

Ces tests, recommandés par l'OMS en tout lieu y compris pour les pays à ressources limitées, reposent sur plusieurs réactions de polymérisation en chaîne (PCR) réalisées dans un automate. Des automates miniaturisés sont dores et déjà adaptés au personnel des équipes mobiles de lutte contre la tuberculose et permettent une détection rapide de *M. tuberculosis* en 90 minutes, tout en identifiant d'emblée la résistance à la rifampicine. Cette résistance étant associée à une résistance à l'isoniazide dans 80 % des cas. La sensibilité de ces tests n'est cependant pas parfaite, en particulier dans les tuberculose M0 (sensibilité évaluée à 67 % pour le test Xpert MTB/RIF, 77 % pour le test Xpert MTB/RIF Ultra, contre 85 % et 90 % dans les tuberculoses M+, respectivement).

3.4. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est évocatrice d'ITL ou de tuberculose active quand elle est positive chez un sujet antérieurement négatif et non vacciné (virage). La présence d'une IDR positive chez patient VIH+ à

fortiori au stade SIDA doit le faire considérer comme tuberculeux et amène à le traiter. L'injection intradermique de 0,1 mL de tuberculine (PPD) à 5 unités se fait à la face antérieure de l'avant-bras. La lecture se fait à la 72e heure par inspection et mesure du diamètre de l'induration.

Conditions de validité de l'IDR :
- injection strictement intradermique : phénomène de la peau d'orange, absence de saignement ;
- tuberculine non périmée, conservée au réfrigérateur à 4 °C ;
- lecture par palpation et mesure de l'induration avec une règle sur un axe perpendiculaire à l'injection (en général perpendiculaire à l'axe du bras) (tableau 3).

Tableau 3. Résultats de l'IDR chez un sujet non vacciné par le BCG

Diamètre et aspect de l'induration	Interprétation
0-4 mm	Réaction négative : patient probablement non infecté par *M. tuberculosis*
5-9 mm	Réaction douteuse : l'hypersensibilité peut être due à *M. tuberculosis* mais aussi à d'autres mycobactéries ou au BCG. Réaction positive chez un immunodéprimé (ex. infection à VIH).
> 10 mm ou phlyctène	Réaction positive : patient infecté par *M. tuberculosis*

L'IDR d'environ 5 % des patients infectés reste négative. Cette proportion est beaucoup plus élevée en cas d'immunodépressionet les tests IGRA sont alors recommandés. L'IDR reste le moyen d'accès simple et peu coûteux pour le diagnostic de l'ITL.

3.5. Autres éléments diagnostiques

Les tests de détection de l'interféron gamma (Igra) : chez l'enfant de 5 ans et plus, l'adulte (en particulier l'immunodéprimé) et les personnes âgées. Le test est réalisé sur échantillon sanguin pour orienter le diagnostic d'ITL.

Anatomopathologie : elle est surtout utile au diagnostic des formes extra-pulmonaires en objectivant des lésions :
- exsudatives (alvéolites) non spécifiques,
- caséeuses de nécrose,
- folliculaires : formations arrondies de cellules épithélioïdes éosinophiles associées à des cellules géantes de Langhans circonscrites par une couronne de lymphocytes puis, plus tardivement, par de la fibrose : granulome tuberculeux.

Les BK sont recherchés après coloration de Ziehl ou en fluorescence. Ils abondent dans les lésions exsudatives et dans les nécroses caséeuses récentes et sont rares dans les follicules, la nécrose ancienne et la fibrose.

Aspect du liquide de ponction ou de fistules : caséum qui est un pus granuleux jaune ou gris, inodore dans lequel on recherche les BK.

Images radiologiques évocatrices : infiltrats des sommets, miliaire, cavernes, lacunes osseuses, fuseaux para-vertébraux…

Signes généraux de tuberculose : une perte de poids, des sueurs nocturnes, une fébricule et un syndrome inflammatoire au long cours, un syndrome septique prolongé sans hyperleucocytose, un contexte d'immunodépression (SIDA) évoquent une tuberculose.

Terrain : un diagnostic avéré ou supposé de tuberculose doit toujours faire rechercher une immunodépression, et en particulier une infection par le VIH (sérologie). Inversement, le diagnostic d'une infection par le VIH doit faire rechercher une tuberculose active (examen clinique, radiographie pulmonaire) ou latente (Igra ou, à défaut, IDR).

Notion de contage : professionnel ? familial ?

4. Localisations pulmonaires de la tuberculose

- **La primo-infection tuberculeuse** (PIT) est souvent asymptomatique ou entraîne une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. On observe plus rarement un érythème noueux, une kérato-conjonctivite phlycténulaire ou une pleurésie sérofibrineuse. La radiographie thoracique montre, dans la forme typique, le complexe ganglio-pulmonaire (petit nodule parenchymateux associé à une adénopathie médiastinale homolatérale). Le nodule et l'adénopathie peuvent se calcifier après la guérison. La seule méthode diagnostique de la PIT est la mise en évidence d'une hypersensibilité retardée par un virage de l'IDR à la tuberculine : la première IDR est négative, la deuxième IDR, réalisée au moins 3 mois après le contage, est positive pour un diamètre d'induration > 10 mm. L'IDR peut être négativée dans certaines circonstances réduisant l'immunité cellulaire (infections virales, infection à VIH, corticothérapie, immunodépression, vieillesse, dénutrition). La PIT passe le plus souvent inaperçue.
- **L'infection tuberculeuse latente** (ITL) est , par définition, asymptomatique. Son diagnostic repose sur l'IDR ou sur la réalisation d'un test Igra.
- **La tuberculose pulmonaire** commune atteint en priorité les sommets et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire. Les signes cliniques associent habituellement altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes) et signes respiratoires (toux prolongée, expectoration mucopurulente ou hémoptoïque, douleurs thoraciques). La radiographie thoracique ou le scanner sont évocateurs, montrant des infiltrats remontant du hile vers les sommets, uni- ou bilatéraux, souvent excavés (photo 2). On observe parfois un nodule isolé (tuberculome), ou un aspect de pneumonie tuberculeuse, dont l'image est systématisée. Des adénopathies médiastinales satellites sont fréquentes. Un épanchement pleural est possible. L'IDR est souvent fortement positive, voire phlycténulaire, mais une IDR négative ou un test Igra négatif n'éliminent pas le diagnostic. Le diagnostic repose avant tout sur la recherche de bacilles dans l'expectoration (bacilloscopie), recueillie le matin, deux et si possible trois jours de suite. Si le malade ne crache pas, on a recours au tubage gastrique réalisé le matin à jeun avant le lever. L'examen microscopique direct minutieux des crachats permet de retrouver des BAAR dans environ la moitié des cas (malades bacillifères contagieux). La biologie moléculaire sur automate (cf. ci-dessus) est très utile pour rechercher la présence du BK dans les expectorations. En l'absence de BAAR au direct, une fibro-aspiration avec ou sans lavage broncho-alvéolaire ou une biopsie sous fibroscopie bronchique, peuvent être indiqués.
- **La tuberculose miliaire** est une infection généralisée (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges, etc.), faite de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil (miliaire). Une forme suraiguë entraîne un syndrome de détresse respiratoire aiguë (miliaire asphyxiante). La radiographie thoracique montre des images micronodulaires (un à deux millimètres) disséminées dans les deux champs pulmonaires (photo 3). L'examen direct des crachats est souvent négatif. Les hémocultures par lyse-centrifugation, l'analyse du liquide cérébrospinal prélevé par ponction lombaire, le myélogramme, une biopsie du foie peuvent permettre de mettre en évidence le BK. L'IDR est souvent négative.

Photo 2. Tuberculose pulmonaire. Une caverne est visible à l'apex droit (pointes de flèches)

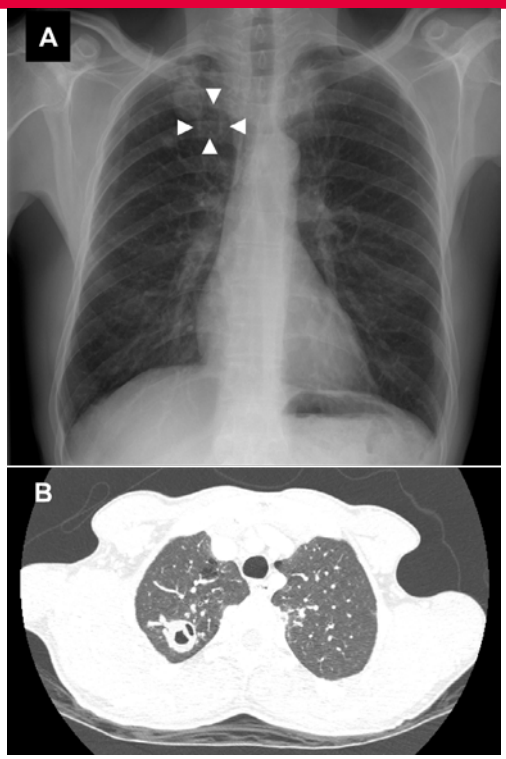
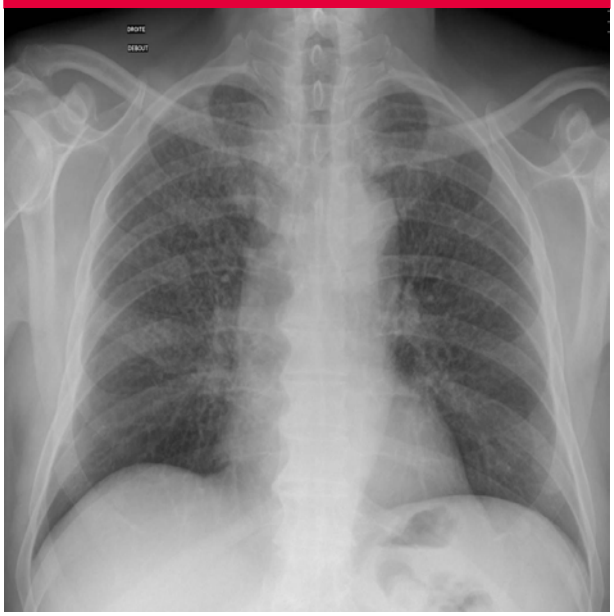


Photo 3. Miliaire tuberculeuse (CMIT)



5. Localisations extra-pulmonaires de la tuberculose

Elles représentent plus de 25 % des tuberculoses. Les malades ne sont pas contagieux s'il n'y a pas de localisation pulmonaire ou trachéo-laryngée associée. Le diagnostic repose sur la ponction (aspect du caséum, recherche de BK au direct et à la culture) et la biopsie des lésions accessibles, sur l'imagerie et le contexte épidémiologique et l'IDR pour des localisations inaccessibles.

- **Pleurésie** (voir le chapitre « Pleurésies infectieuses »).
- **Péritonite** (voir le chapitre « Ascites infectieuses »).
- **Péricardites tuberculeuses** (voir le chapitre « Péricardites infectieuses ») : l'association à l'atteinte d'une autre séreuse dans près de la moitié des cas facilite le diagnostic par ponction de plèvre ou du péritoine. Le BK est rarement retrouvé dans le liquide de ponction péricardique. Une corticothérapie doit être associée au traitement anti-tuberculeux pendant les 6 premières semaines en cas de constriction débutante ou d'épanchement important. Elle se discute au cas par cas.

  L'évolution vers une péricardite constrictive (20 % des cas) réalise le syndrome de Pick, conséquence de l'épaississement fibreux du péricarde entraînant une adiastolie : insuffisance cardiaque, syndrome cave supérieur, ascite, hépatomégalie, dilatation des jugulaires, cyanose, oedèmes des membres inférieurs. Les calcifications péricardiques, inconstantes, sont très évocatrices. L'échographie est évocatrice avec un aspect « filamenteux » de l'épanchement. À ce stade, une péricardectomie est associée au traitement médical de la tuberculose.
- **Adénopathies** : les adénopathies sont surtout cervicales (scrofules), puis axillaires et inguinales. Initialement fermes et mobiles, les ganglions sont ensuite fixés par une péri-adénite avec peu de signes inflammatoires (photo 4). Les fistules externes (photo 5) à bords irréguliers laissent ensuite sourdre un pus caséeux et se recouvrent de croûtes (écrouelles ou scrofuloderme). Un conglomérat de plusieurs ganglions atteints est parfois observé. Le diagnostic repose sur la ponction et la biopsie ganglionnaire (voir le chapitre « Adénopathies infectieuses »).

Photo 4. Adénite tuberculeuse
(CMIT)

Photo 5. Adénite tuberculeuse fistulisée
(écrouelle ou scrofuloderme ganglionnaire) (CMIT)

• **Ostéites et ostéo-arthrites** (voir le chapitre « Infections ostéo-articulaires ») :
- le mal de Pott est une spondylodiscite tuberculeuse avec atteinte fréquente de la partie antérieure du corps vertébral (photos 6 et 7). Les atteintes de l'arc postérieur des vertèbres sont plus rares, elles peuvent être isolées ;

Photo 6. Mal de Pott, cliché radiologique
(CMIT)

Photo 7. Mal de Pott, cliché IRM (CMIT)

- l'atteinte de la hanche ou « coxalgie » (dénomination historique, le terme de coxite tuberculeuse est à préférer) représente un quart des ostéo-arthrites tuberculeuses ;
- l'atteinte du genou ou « tumeur blanche » est la troisième localisation. Les risques sont des troubles de croissance chez l'enfant, des luxations et des ankyloses séquellaires ;

- au niveau des os plats (côtes, sternum), on observe une tuméfaction des parties molles et, parfois, une fistule en regard de lacunes arrondies, parfois bordées d'ostéosclérose ou bien une zone floue de l'os. Au niveau des côtes, un aspect de fracture pathologique doit faire penser à la tuberculose ;
- au niveau des os longs, le BK entraîne des lacunes et des périostites ;
- des clichés de tout le squelette permettent souvent d'observer des localisations osseuses multiples symptomatiques.

Pour ces tuberculoses ostéo-articulaires, une biopsie par ponction ou une biopsie chirurgicale est nécessaire au diagnostic. Le traitement est médical et éventuellement chirurgical (laminectomie, curetage-comblement, synoviectomie, arthrodèse).

- **Méningite** (voir le chapitre « Méningites ») : elle se raréfiait depuis la généralisation de la vaccination par le BCG dans le cadre du programme élargi des vaccinations (PEV). En revanche, le VIH au stade SIDA a fait remonter sa prévalence dans les zones à ressources limitées. Les enfants, les adultes jeunes et les immunodéprimés sont les principaux groupes de patients atteints. Les BK, après dissémination hématogène, entraînent une intense réaction inflammatoire fibrineuse prédominant à la base du crâne mais aussi les hémisphères, les noyaux gris centraux ou la moelle, aboutissant à des arachnoïdites, des épidurites, des tuberculomes, des ischémies, des phlébites vasculaires et des blocages du LCR. Le début de la maladie est progressif. Les symptômes neurologiques sont focaux (paralysies des paires crâniennes...), psychiatriques ou méningo-encéphalitiques. Dans sa forme typique, la méningite tuberculeuse associe un syndrome méningé et un syndrome infectieux progressif et peu intense avec fièvre au long cours, céphalées, vomissements. La raideur méningée est moins nette qu'au cours des méningites purulentes. Le LCR est clair, lymphocytaire ou panaché, riche en protéines et hypoglycorachique dans sa forme typique (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). Les BK sont rarement retrouvés au direct, plus souvent en culture. L'examen le plus sensible est le test par amplification des acides nucléiques Xpert MTB/RIF Ultra sur le LCS. La coexistence d'une autre localisation tuberculeuse (miliaire) est évocatrice. Des tubercules choroïdiens de Bouchut (petites taches blanches près des vaisseaux rétiniens) sont rarement observés au fond de l'œil. Les paralysies des paires crâniennes sont inconstantes mais évocatrices. Sa gravité nécessite la mise en route du traitement devant les caractères cytochimiques du LCR. Une corticothérapie doit être associée au traitement anti-tuberculeux pendant le premier mois.

  Autres présentations cliniques neurologiques :
  - méningite aiguë pseudovirale ;
  - signes en foyer évoquant une tumeur cérébrale avec hypertension intracrânienne (tuberculome qui se calcifie) ;
  - syndrome pyramidal : tétraplégie, paraplégie (myélite) ;
  - convulsions, altération de la conscience, déficits multiples, paralysies des paires crâniennes (méningo-encéphalite) ;
  - coma brutal (ramollissement cérébral) ;
  - forme pseudo-psychiatrique ;
  - découverte fortuite lors du bilan d'une tuberculose miliaire.

La mortalité avoisine les 30 % et des séquelles graves s'observent dans plus de 1/3 des cas avec paralysies diverses, cécité, troubles sensoriels, calcifications intracrâniennes, comitialité, insuffisance hypophysaire (diabète insipide). La vaccination de masse par le BCG a fait diminuer la prévalence de la méningite tuberculeuse, en particulier chez les enfants.

- **Tuberculose hépatique et/ou splénique** (voir le chapitre « Fièvres prolongées, granulomatoses hépatiques »).
- **Tuberculose iléo-caecale** : l'iléon terminal et le caecum sont les segments du tube digestif les plus souvent atteints par voie digestive (ingestion de crachats au cours des tuberculoses pulmonaires bacillifères ou ingestion de *M. bovis* présent dans du lait cru contaminé), ou secondairement par voie hématogène. La tuberculose entraîne des ulcérations des plaques de Peyer (iléite folliculaire), une hypertrophie scléreuse des tissus et une atteinte des ganglions mésentériques. Les signes d'appel sont variés : diarrhée chronique, douleur, empâtement ou tumeur de la fosse iliaque droite, syndrome occlusif, ascite, syndrome appendiculaire, malabsorption, anémie mégaloblastique, cachexie et/ou fièvre au long cours. La présence de calcifications des ganglions mésentériques à la radiographie de l'abdomen sans préparation est évocatrice. Les BK sont rarement retrouvés dans les selles. La coloscopie, si l'on parvient jusqu'au caecum, montre des ulcérations transversales, des pseudo-polypes ou des sténoses hypertrophiques. La maladie de Crohn et l'amoebome sont les principaux

diagnostics différentiels. Le diagnostic repose encore sur le lavement baryté, le contexte tuberculeux ou, surtout, la laparotomie exploratrice permettant un examen anatomopathologique des biopsies de l'intestin et des ganglions mésentériques (nécrose caséeuse éosinophile, follicules épithélioïdes et giganto-cellulaires, présence de BK). Le traitement antituberculeux entraîne la guérison. En cas de sténoses séquellaires, des résections chirurgicales peuvent être nécessaires.

- **Tuberculose urogénitale** : cette localisation fréquente de la tuberculose est souvent méconnue et touche surtout l'adulte jeune. L'atteinte mixte urinaire et génitale est fréquente.

Le rein est atteint par voie hématogène. À partir des granulomes glomérulaires, la maladie gagne l'arbre urinaire. Les lésions sont creusantes au niveau du parenchyme et sténosantes au niveau des voies excrétrices. Le diagnostic est évoqué systématiquement au cours d'une autre lésion tuberculeuse ou devant une leucocyturie aseptique, des infections urinaires récidivantes (« derrière la colibacillose, on recherche la bacillose »), une cystite ou une hypertension artérielle. L'urographie intraveineuse ou l'uroscanner peuvent montrer des calices en boules, secondaires à des rétrécissements des tiges calicielles, des sténoses urétérales, une urétéro-hydronéphrose, un rein muet ou un aspect irrégulier du contour vésical. La recherche de BK dans les urines est rarement positive. La cystoscopie permet de faire des biopsies en cas d'atteinte vésicale. Le traitement médical doit parfois être complété par la mise en place de sondes JJ, la réalisation d'une plastie urétérale ou d'une néphrectomie.

L'atteinte génitale est souvent associée aux lésions urinaires. Chez l'homme, l'épididyme est atteint par voie hématogène et l'infection s'étend au testicule, à la prostate, aux vésicules séminales et à l'urètre. Le diagnostic est évoqué devant une tuméfaction des bourses, un gros épididyme, une hydrocèle, rarement une fistule scrotale, et souvent lors de l'examen général d'un tuberculeux. Habituellement, il y a peu de douleur. La forme aiguë est inhabituelle et simule une orchiépididymite bactérienne. La palpation de l'épididyme permet de retrouver un nodule caudal, des nodules multiples ou une infiltration diffuse en « cimier de casque ». Un testicule, un cordon, une prostate ou des vésicules séminales hypertrophiés et nodulaires évoquent une extension. Un gros testicule dur correspond soit à une tuberculose, soit à un cancer. L'association d'une épididymite à des lésions profondes est en faveur de la tuberculose. Les formes très hypertrophiques se voient chez les vieillards. L'urographie intraveineuse ou l'uroscanner est systématique. La recherche de BK dans les urines par examen direct et culture, ou par amplification des acides nucléiques, doit être réalisée sur les urines de la nuit trois jours de suite. L'urétrographie rétrograde peut montrer des lacunes prostatiques et des sténoses urétrales. En l'absence de détection du BK dans les urines, le diagnostic est assuré par la biopsie chirurgicale. La stérilité est habituelle dans les formes bilatérales.

Chez la femme, les trompes sont surtout atteintes. Le diagnostic est fait par la biopsie à l'occasion de stérilité, de grossesse extra-utérine, de douleurs abdominales, de métrorragies ou de leucorrhées. La stérilité est la principale complication.

- **Tuberculose cutanée**
  - chancre cutané de primo-infection touchant surtout l'enfant : nodules cutanés puis ulcérations souvent multiples des membres, des organes génitaux, de l'anus associées à une lymphangite et à des adénopathies se fistulisant. L'évolution ascendante et multiple des lésions peut simuler une sporotrichose ;
  - ulcères cutanés de réinfection volontiers localisés aux jonctions cutanéomuqueuses des orifices (tuberculose ulcéreuse orificielle) ;
  - tuberculose verruqueuse, surtout localisée aux extrémités des membres évoquant la sporotrichose ou la chromomycose ;
  - ulcérations scrofuleuses fistulisées uniques ou multiples en regard d'adénopathies ou d'ostéites tuberculeuses à distinguer des fistules dues aux pyogènes ou aux actinomycoses ;
  - lésions lupoïdes du visage ;
  - miliaire tuberculeuse cutanée : nodules touchant surtout la face ;
  - réactions cutanées allergiques à la tuberculose sous forme de tuberculides infiltrées ou papuleuses.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'autres localisations et sur la positivité de l'IDR à la tuberculine.

- **Localisations et formes plus rares**
  - l'estomac, le tube digestif, en dehors du grêle terminal, sont plus rarement atteints. Les lésions sont ulcéreuses ou hypertrophiques. Le diagnostic est rarement porté par l'endoscopie car les biopsies sont trop superficielles mais souvent par l'anatomopathologie des pièces opératoires après intervention pour sténose segmentaire ;

- la laryngite tuberculeuse est suspectée devant une dysphonie, une toux et une dysphagie haute chronique. La laryngoscopie montre des lésions ulcéreuses ou tumorales, papillomateuses. Cet aspect évoque un cancer du larynx d'autant plus que le terrain est le même (adulte de la cinquantaine, fumeur, éthylique). La biopsie permet le diagnostic ;
- la tuberculose hématopoïétique ou disséminée se présente comme une aplasie médullaire fébrile ou un tableau évoquant une leucémie. Les BK sont recherchés au myélogramme et aux hémocultures (lyse-centrifugation).

6. Traitement (figure 2)

Les antituberculeux de première ligne sont l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (EMB) (voir le chapitre « Antituberculeux »). Les antituberculeux de seconde ligne sont réservés aux tuberculoses résistantes, dans les centres de référence. Ils comprennent notamment les fluoroquinolones (moxifloxacine et lévofloxacine), le linézolide, la bédaquiline, la ciclosérine et la clofazimine. Ces traitements sont onéreux et leur tolérance doit être encore plus surveillée que le traitement standard.

Le traitement comporte toujours une association de plusieurs antituberculeux afin de prévenir la sélection de mutants résistants et d'agir sur les bacilles extra- mais aussi intracellulaires (tableau 4). Les antituberculeux se prennent une fois par jour, à distance des repas.

Tableau 4. Lieu d'action des antituberculeux sur les BK

	Activité sur les BK		
	Multiplication active	Multiplication ralentie	
Anti-tuberculeux	**Cavernes**	**Macrophages pH acide**	**Caséum pH neutre**
Rifampicine	++	+	+
Isoniazide	++	+	0
Pyrazinamide	0	++	0
Streptomycine	+++	0	0
Ethambutol	±	±	0

± : seulement bactériostatique (+, ++, +++) : activité bactéricide croissante.

Le traitement classique, mis au point dans les années 1980, dure 6 mois. Il comporte une phase d'attaque associant RMP+INH+PZA+EMB pendant 2 mois, puis une phase d'entretien utilisant la bithérapie RMP + INH pendant 4 mois (régime 2RHZE/4RH). Les posologies requises sont pour, la rifampicine (10 mg/kg/jour), l'isoniazide (4 à 5 mg/kg/jour), le pyrazinamide (20 mg/kg/jour) et l'éthambutol (15 mg/kg/jour). Pour améliorer l'observance, il faut privilégier les associations fixes de médicaments combinés sous une seule forme galénique. Une supplémentation en vitamine B6 (10 à 25 mg/j) est indiquée chez les femmes enceintes, les sujets dénutris, alcooliques, présentant une neuropathie préexistante, infectés par le VIH, diabétiques, ou présentant une maladie hépatique ou rénale chronique. Ce traitement permet de prévenir les neuropathies secondaires à l'INH.

Le programme de l'OMS de lutte antituberculeuse recommande les traitements courts supervisés (DOTS = directly observed therapy, short-course) ; supervision dont il existe plusieurs variantes mais dont le but est identique : obtenir une bonne observance du traitement, un traitement court complet, éviter les échecs, les perdus de vue, les arrêts de traitement afin d'empêcher les résistances et la dissémination de BK résistants. Le succès de la stratégie DOTS dépend de cinq points :

- engagement des pouvoirs publics vis-à-vis d'un programme national de lutte contre la tuberculose ;
- dépistage des cas par l'examen microscopique des frottis d'expectoration pour les personnes suspectes de tuberculose identifiées dans les services généraux de santé ;

- chimiothérapie normalisée de courte durée pour au moins tous les cas de tuberculose à frottis positif dans des conditions convenables de prise en charge ;
- approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les antituberculeux essentiels ;
- système de surveillance permettant la supervision et l'évaluation du programme.

La durée du traitement doit, dans certains cas, être poursuivie au-delà de 6 mois si, pas de pyrazinamide (9 mois), tuberculoses pulmonaire et neuroméningée graves (9 à 12 mois), résistance, intolérance ou mauvaise observance (jusqu'à plus de un an après la négativation des cultures de crachats). La co-infection VIH - tuberculose requiert 6 mois de traitement antituberculeux si VIH controlé par les antirétroviraux et plus de 6 mois si le malade reste bacillifère après les 2 mois d'induction des anti BK.

Pour la première fois, un essai conduit entre 2016 et 2018 a montré qu'un traitement plus court était aussi efficace que le traitement classique pour le traitement de la tuberculose pulmonaire chez les adultes. Ce traitement comprend, pendant 4 mois, de la rifapentine, de l'INH et de la moxifloxacine, associées pendant les deux premiers mois à du pyrazinamide. L'utilisation de ce traitement à une large échelle se heurte à plusieurs problèmes, dont un coût plus élevé et un risque écologique en rapport avec l'utilisation prolongée d'une fluoroquinolone. Il est néanmoins proposé par l'OMS en tant qu'alternative au traitement classique de 6 mois.

Surveillance du traitement : le bilan initial doit comporter une créatininémie, un dosage des transaminases et un examen ophtalmologique (surveillance de la toxicité oculaire de l'éthambutol). Les transaminases doivent être contrôlées régulièrement. La rifampicine seule est rarement hépatotoxique. Le risque d'hépatite sous INH est majoré par l'association avec la rifampicine (voir le chapitre « Interactions médicamenteuses avec les anti-infectieux »). L'observance doit être vérifiée tout au long du traitement. L'efficacité du traitement s'apprécie devant une amélioration clinique avec apyrexie, amélioration de l'état général et reprise de poids. La radiographie thoracique s'améliore progressivement mais des images séquellaires peuvent persister. Il faut contrôler régulièrement les crachats avec examen direct et culture. Des BAAR peuvent persister à l'examen direct pendant quelques jours à quelques semaines malgré l'efficacité du traitement. L'absence d'amélioration clinique rapide et la persistance de BAAR en grande quantité doivent faire évoquer une mauvaise observance ou une résistance.

Une corticothérapie initiale (prednisone à 2 mg/kg/jour) est indiquée le premier mois de traitement en cas de miliaire asphyxiante, péricardite, méningite, pancytopénie. La dose doit être rapidement diminuée à 1 puis 0,5 mg/kg/jour. On peut aussi utiliser la dexaméthasone (0,3 puis 0,2 puis 0,1 mg/kg/jour). D'autres localisations peuvent justifier une corticothérapie : pleurésie ou péritonite sévère d'évolution prolongée, volumineuses adénopathies, altération majeure de l'état général et état de choc tuberculeux. La rifampicine inactive environ un tiers du corticoïde administré.

Dans les semaines suivant l'introduction d'un traitement anti-tuberculeux ou d'un traitement antirétroviral chez les sujets atteints de SIDA, on peut assister à une majoration des lésions de tuberculose : augmentation de la taille d'adénomégalies préexistantes, apparition de nouvelles lésions... Ce phénomène d'aggravation paradoxale ne doit pas faire arrêter le traitement antituberculeux. Il peut justifier la prescription d'une corticothérapie transitoire (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j par exemple).

Tuberculose multirésistante : une tuberculose est dite multirésistante (MDR) lorsqu'il existe au minimum une résistance à l'INH et la RMP. Tout malade suspect ou confirmé d'être dans cette situation doit impérativement être strictement isolé et confié à un centre de référence. L'antibiogramme doit y être contrôlé. Le traitement «classique» de la tuberculose MDR repose sur l'association d'au moins 4 antituberculeux de deuxième ligne pendant une durée prolongée de plus de 18 mois sous surveillance de la tolérace et de l'observance.

Récemment, un traitement plus court (9 à 11 mois) et moins onéreux a prouvé son efficacité dans les tuberculoses MDR pulmonaires non préalablement exposées aux antituberculeux de 2e ligne, et dues à un bacille sensible aux antibiotiques qu'il comprend. Il associe la bedaquiline pendant 6 mois, en association avec une fluoroquinolone, éthionamide, éthambutol, isoniazide pendant 4 mois, puis une fluoroquinolone, de la clofazimine, de l'éthambutol et du pyrazinamide pendant 5 mois.

Le rôle des fluoroquinolones dans ces régimes thérapeutiques est crucial. Les tuberculoses dues à des bacilles MDR ayant en plus acquis une résistance aux fluoroquinolones sont définies comme pré-XDR et nécessitent une vigilance accrue.

Tuberculose ultra-résistante (XDR)

Il s'agit de tuberculoses multi-résistantes ayant en plus une résistance associée aux fluoroquinolones et à au moins un traitement injectable utilisable parmi les 3 de seconde ligne (capréomycne, amikacine, streptomycine).

Le traitement de ces formes XDR est particulièrement complexe, avec un risque d'échec élevé. Cependant, des résultats encourageants ont été obtenus avec une trithérapie contenant de la bédaquiline, du linézolide et du prétonamid, au prix d'effets indésirables très fréquents dans le traitement des tuberculoses pulmonaires préXDR résistantes aux fluoroquinolones.

Des circonstances particulières nécessitent parfois une adaptation :

- pour l'enfant, les principes et la surveillance du traitement sont identiques à l'adulte, mais les formes galéniques associées ne peuvent pas être utilisées chez l'enfant de moins de 30 kg ;
- les femmes enceintes et allaitantes doivent recevoir le traitement conventionnel, avec une supplémentation en vitamine B6 ;
- en cas d'insuffisance hépatique pré-existante, l'utilisation simultanée de la rifampicine, de l'INH et du pyrazinamide impose une vigilance accrue. Le pyrazinamide n'est pas utilisé en cas d'atteinte hépatique sévère ;
- en cas d'insuffisance rénale, les doses de pyrazinamide et d'éthambutol sont à adapter (administration de la dose unitaire habituelle des antiBK, mais trois fois par semaine) ;
- en cas d'infection à VIH, il faut démarrer le traitement antituberculeux en premier puis introduire le traitement antirétroviral le plus tôt possible, deux à quatre semaines plus tard (voire plus en cas d'atteinte neuro-méningée), pour éviter la survenue d'un syndrome de restauration immunitaire qui peut entraîner une aggravation des signes de la tuberculose avec fièvre et parfois détresse respiratoire (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

7. Prévention

Isolement respiratoire : la transmission de bacilles se faisant par voie aérienne, des mesures de prévention « air » sont recommandées. Tout malade suspect de tuberculose pulmonaire doit être isolé en chambre individuelle, porte fermée. Les sorties de la chambre doivent être limitées au strict minimum. Le port d'un masque chirurgical « anti-projection » est obligatoire lors des déplacements du malade hors de la chambre. Le personnel soignant et les visiteurs doivent porter un masque de protection (si possible FFP2) lors des soins et des visites auprès du malade. Les visites de sujets immunodéprimés de l'entourage doivent être évitées. Les mesures d'isolement respiratoire sont à maintenir jusqu'à l'obtention de signes objectifs d'amélioration clinique et jusqu'à la disparition ou la nette réduction de la concentration de BAAR à l'examen direct des crachats.

Dépistage autour d'un cas : l'entourage d'un malade atteint d'une tuberculose bacillifère doit faire l'objet d'une enquête systématique avec examen clinique, IDR ou test Igra, bacilloscopie, éventuellement radiographie thoracique. Si l'IDR est négative, le test doit être refait trois mois plus tard afin de dépister un virage (défini par une augmentation du diamètre de l'IDR d'au moins 10 mm).

Le traitement antituberculeux préventif est le traitement de l'ITL. Il est recommandé :

- pour un enfant ayant été en contact étroit et prolongé avec un tuberculeux bacillifère ;
- pour un adulte immunodéprimé ayant été en contact étroit et prolongé avec un tuberculeux bacillifère ;
- pour un adulte ayant un antécédent de PIT non traitée ou ayant une ITL diagnostiquée par une IDR > 5 à 10 mm ou un test Igra positif chez qui l'on diagnostique une immunodépression ou qui va recevoir une corticothérapie ou un traitement immunodépresseur.

Ce traitement préventif repose sur l'un des schémas suivants : INH (5 mg/kg/jour) pendant 9 à 12 mois, INH (4 mg/kg/jour) + rifampicine (10 mg/kg/jour) pendant 3 mois , ou rifampicine (10 mg/kg/j) pendant 4 mois. Un traitement d'un mois reposant sur l'association de rifapentine et d'isoniazide peut aussi être utilisé.

Vaccination par le BCG : le bacille de Calmette et Guérin vaccinal est une souche vivante atténuée de *M. bovis*. Le vaccin BCG est indiqué dès la naissance selon le programme vaccinal national du pays (voir le chapitre « Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie »). L'injection intradermique de 0,05 mL de BCG lyophilisé thermostable se fait à la face postérieure du bras ou antérieure de l'avant-bras. Après l'âge de 1 an, la dose est de 0,1 mL. En 3 à 6 semaines, se forme une maculo-papule puis parfois un suintement et une croûte qui tombe en laissant une cicatrice un peu déprimée de 3 mm de diamètre. L'allergie s'installe de la cinquième à la douzième semaine après la vaccination. Une injection faite par erreur en sous-dermique entraîne un abcès et une mauvaise immunisation.

L'adénopathie satellite du BCG est observée dans 1 à 2 % des cas à partir de la sixième semaine après la vaccination. Elle peut persister plusieurs mois : elle se fistulise dans 10 % des cas et ne nécessite aucun traitement. L'ostéite post-BCG est rare et bénigne.

Le BCG est contre-indiqué en cas d'immunodépression (stade SIDA du VIH…), la pandémie VIH n'a pas modifié la vaccination systématique des enfants. La survenue d'une bécégite généralisée doit faire rechercher un déficit immunitaire.

Le BCG assure, chez l'enfant, un taux de protection de 80 % contre les formes invasives (miliaire, méningite) et d'environ 50 % contre la tuberculose pulmonaire commune. Cette efficacité partielle contre la forme contagieuse de la maladie explique que le BCG, à lui seul, ne peut pas permettre d'éliminer la tuberculose dans un pays.

Le vaccin BCG reste néanmoins un outil de prévention efficace. La vaccination généralisée des nouveau-nés par le BCG est fortement recommandée dans les pays tropicaux, à noter que le BCG protégerait en partie contre la lèpre.

Lutte antituberculeuse (figure 2)

Son principal objectif est de diminuer la transmission du BK en s'appuyant sur :
- l'amélioration des conditions socio-économiques ;
- l'éducation sanitaire ;
- la vaccination par le BCG ;
- le dépistage précoce des malades contagieux (examens directs des crachats), leur isolement, et leur mise rapide sous traitement curatif ;
- la documentation du BK et de sa sensibilité afin de dépister les multirésistances ;
- le dépistage systématique de l'entourage familial et professionnel des cas contagieux par une radiographie pulmonaire ;
- la généralisation du traitement antituberculeux préventif des ITL au-delà des enfants et des immunodéprimés ;
- le suivi du devenir des patients sous traitement +++.

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose sont intégrés au système sanitaire avec des antennes régionales et un centre de référence pour la formation et le recyclage des microscopistes de la périphérie, le contrôle de la qualité des examens, l'évaluation des résistances par la culture et la généralisation de la biologie moléculaire, la surveillance épidémiologique (centralisation des fichiers), l'élaboration et la réalisation de la sensibilisation, l'approvisionnement et la répartition des antituberculeux, l'intégration aux programmes de lutte contre le VIH-tuberculose.

La généralisation du traitement des ITL et les traitements antituberculeux raccourcis à 2-4 mois (mieux tolérés efficaces) sont le socle du programme OMS de contrôle du réservoir et de prévention de la tuberculose maladie et ou résistante.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.tbonline.info/guidelines/» http://www.tbonline.info/guidelines/#adult_treatment

http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/managing_drug_interactions_in_the_treatment_of_hiv-related_tuberculosis_%282013%29.pdf

http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx

https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf

https://apps.who.int › handle › 9789240019485-fre. Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose

https://apps.who.int › handle 9789240019485fre

https://www.unaids.org/fr/story-type/update

Lèpre

La lèpre est une infection chronique invalidante, connue depuis l'antiquité et due à *Mycobacterium leprae*, germe non cultivable *in vitro*, à multiplication lente et à tropisme cutané et nerveux périphérique. L'atteinte nerveuse est source de séquelles mutilantes et de stigmatisation. Aujourd'hui limitée aux pays tropicaux pauvres, la lèpre est curable par une antibiothérapie spécifique de 6 à 12 mois, accessible et gratuite partout.

1. Épidémiologie

1.1. Incidence et répartition géographique

La prévalence de la lèpre est en baisse de 90 % depuis 20 ans en raison du traitement anti-infectieux court et efficace. L'Inde, le Brésil et l'Indonésie sont les 3 pays concentrant 81 % des nouveaux cas dans le monde. L'objectif universel de faire baisser la prévalence sous le seuil de 1 cas/10 000 a été atteint dans toutes les régions de l'OMS depuis la fin des années 2000. L'incidence en revanche diminue lentement (214.000 nouveaux cas en 2014 selon l'OMS, 208.000 en 2018). Environ 10 % des nouveaux cas s'accompagnent d'une atteinte neurologique significative dont la répartition régionale est très variable. Les séquelles neurotrophiques affectent des millions de lépreux « guéris » qui ne sont plus porteurs du bacille.

1.2. Transmission

Globalement, la contagiosité est faible, limitée aux formes lépromateuses bacillifères. On admet que la contamination a lieu dans l'enfance, avec une incubation silencieuse de 3 à 20 ans et après un contact répété, expliquant que la lèpre atteint plus souvent des adultes que des enfants. L'homme est le seul réservoir du germe (à l'exception du tatou sauvage en Amérique). La transmission est présumée se faire surtout par voie respiratoire via les gouttelettes nasales très chargées en *M. leprae* (1012 à 1014 bacilles par mL de sécrétion).

1.3. Susceptibilité à l'infection

La majorité des humains en contact avec M. leprae ne développe aucune maladie. Une prédisposition génétique complexe est en effet nécessaire, à la fois pour développer une lèpre maladie, ainsi que pour orienter la présentation de la maladie vers une forme paucibacillaire ou multibacillaire.

2. Physiopathologie

2.1. Immunopathologie

C'est la réaction d'immunité cellulaire à *M. leprae* qui intervient chez l'hôte dans l'expression et le contrôle de la maladie. Une réaction cellulaire active bloque la réplication bacillaire et limite les lésions : c'est la lèpre dite tuberculoïde (en raison du type de granulome pseudo-tuberculeux induit) caractérisée par une charge bacillaire faible ou indétectable, d'où le consensus récent pour l'emploi du terme de « lèpre paucibacillaire ».

A l'opposé, se situe la lèpre lépromateuse : la réponse cellulaire est ici défective – défaut spécifique vis-à-vis de *M. leprae*, à déterminisme génétique. Elle permet une lente mais importante multiplication de bacilles dans des macrophages « tolérants » (granulome macrophagique) (photo 1). La charge bacillaire est alors très élevée d'où l'appellation de « lèpre multibacillaire » caractérisée par des lésions extensives et un potentiel contagieux (photo 2).

En fait, le mécanisme des lésions n'est donc pas uniquement infectieux, il est aussi largement immunopathologique. Dans les neuropathies en effet, la réaction immuno-inflammatoire qui a lieu à l'intérieur du nerf et dans une gaine inextensible, étrangle littéralement celui-ci (photo 3). Ceci explique l'action limitée des antibiotiques anti-lépreux sur les neuropathies, voire parfois leur effet aggravant.

Photo 1. Cellule de Virchow (macrophages spumeux avec *M. leprae*)

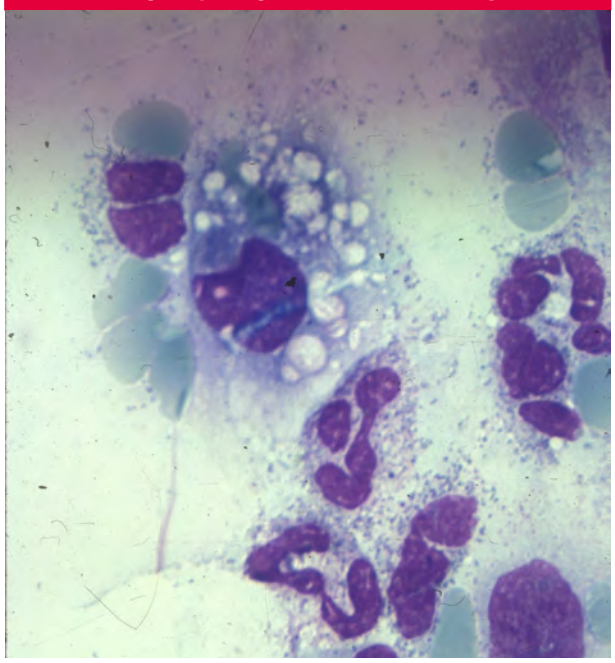


Photo 2. Très nombreux bacilles lépreux

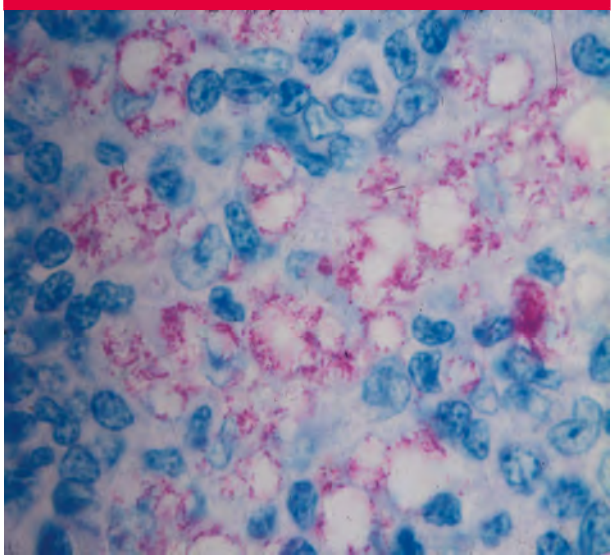
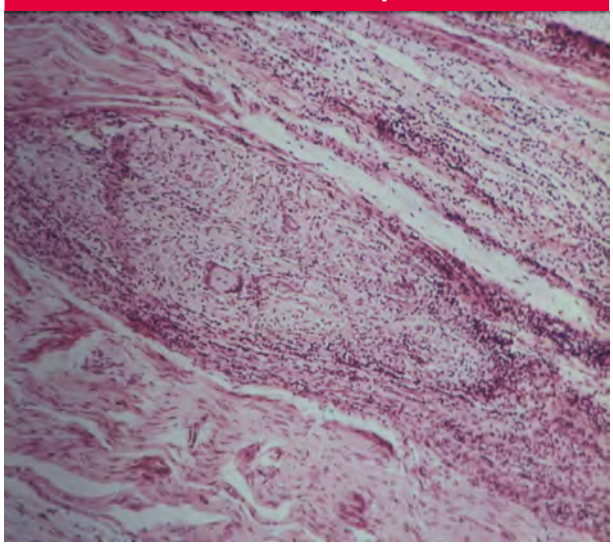


Photo 3. Névrite lépreuse



2.2. Classification

Pendant 40 ans, on a classé les lèpres en deux grandes formes « polaires » (classification de Ridley et Jopling) : tuberculoïde et lépromateuse de fréquences similaires (tableau 1). En marge, existaient également la forme « indéterminée » de lésion unique toute initiale, des formes « interpolaires » intermédiaires comme leur nom l'indique, et enfin des formes aiguës et inflammatoires de la lèpre dites « réactionnelles » par restauration immunitaire (de mécanisme assez similaire au syndrome inflammatoire de restauration immunitaire du SIDA).

Afin de rendre le dépistage plus opérationnel sur le terrain, l'OMS a donc récemment simplifié la classification en se basant sur un critère très simple à savoir le nombre des lésions cutanées en retenant 3 formes :

- lèpre à lésion unique (ex. lèpre indéterminée (photo 4) ;
- lèpre à moins de 5 lésions ou paucibacillaire (ex. tuberculoïde) ;
- lèpre à lésions multiples de plus de 5 lésions (ex. lépromateuse).

Il faut savoir que cette classification basée sur la clinique est grossière et qu'elle est souvent prise en défaut, même si globalement statistiquement exacte. Il s'agit d'un pis-aller à utiliser dans les contextes ou aucun examen complémentaire n'est accessible.

Tableau 1. Les deux formes typiques (« polaires ») de la lèpre : caractères cliniques et biologiques

	Lèpre paucibacillaire ou tuberculoïde	**Lèpre multibacillaire ou lépromateuse**
Nombre de lésions	≤ 5 lésions	> 5 lésions
La peau : type des lésions	Taches hypochromiques, anesthésiques, à bord infiltré	Papulo-nodules cuivrés, disséminés (dits lépromes)
Les nerfs : type des lésions	Névrite hypertrophique de quelques gros troncs	Atteinte diffuse + anesthésie en gants et chaussettes
Complications neuro-trophiques	Limitées : sensitivo-motrices, par exemple cubito-médiane	Majeures : grosses mains, gros pied, mal perforant, mutilations
Charge bacillaire frottis/biopsie nez, oreilles, peau	Faible (indétectable) : « pauci-bacillaire »	Élevée : « multi-bacillaire »
Immunité cellulaire spécifique	Forte à excessive	Défective à nulle
Histologie : type du granulome	Non spécifique : tuberculoïde	Spécifique : à macrophages spumeux de Wirchow (photo 1)

Photo 4. Lésion cutanée de lèpre indéterminée

3. Clinique

La lèpre est une infection chronique, non fébrile, qui ne met quasiment jamais le pronostic vital en jeu. Le tableau clinique (tableau 1) comporte des lésions cutanées, muqueuses et nerveuses périphériques touchant de préférence les extrémités (zones froides) : mains, pieds, nez, oreilles, nerfs dans leur trajet le plus distal et superficiel. Peuvent s'y ajouter des atteintes infectieuses directes oculaires, ORL et osseuses, mais aussi des atteintes neuro-trophiques et immuno-inflammatoires (névrites, uvéites, orchites, arthrites réactionnelles). Les viscères, les troncs nerveux profonds, le système nerveux central restent indemnes. Le pronostic est donc purement fonctionnel.

3.1. Lèpre tuberculoïde/paucibacillaire

Les lésions cutanées sont des taches sans relief (macules) ou papuleuses (en relief), hypochromiques (photo 5) ou cuivrées sur peau fortement pigmentée, érythémateuses sur peau claire. Elles sont « anesthésiques » : la sensibilité superficielle tactile et thermo-algique y est en effet abolie, ce qu'il faut rechercher très simplement par un test au filament. Les nerfs périphériques sont typiquement hypertrophiés, ce qui est palpable au niveau des gros troncs superficiels. Les territoires nerveux touchés sont le siège d'une diminution de la sensibilité tactile, thermique, douloureuse mais aussi de troubles moteurs et trophiques : paralysie des deux derniers doigts de la main, pied tombant, amyotrophies, rétractions (griffe cubitale).

Photo 5. Lésions en travées de lèpre tuberculoïde

3.2. Lèpre lépromateuse/multibacillaire

Les lésions sont en relief : papules/nodules, fermes, souvent symétriques, siège d'une sorte d'œdème profond, qui peuvent confluer et donner une « infiltration » diffuse noyant les nodules. Gros nez avec rhinite, oreilles et arcades sourcilières qui apparaissent tuméfiées, gros visage totalement infiltré, comme cuirassé, sont très caractéristiques et peuvent permettre un diagnostic au premier coup d'œil (photo 6). Des névrites hypertrophiques, sensitivo-motrices, distales et symétriques complètent le tableau.

Photo 6. Lèpre lépromateuse

3.3. Complication neurotrophiques

Elles sont fréquentes : oculaires, ORL (paralysie faciale, atteinte des os du nez, des cordes vocales avec dysphonie), ostéo-articulaires (ostéites, arthrites, ostéolyse trophique). Les mains et les pieds sont déformés, aux phalanges « grignotées » ou amputées (spontanément ou post brûlure du fait de la perte de la sensisibilité). Des ulcérations et des maux perforants plantaires peuvent apparaître (photo 7).

Photo 7. Mal perforant plantaire

3.4. Réactions lépreuses

Des manifestations inflammatoires aiguës surviennent chez environ 25 % des patients, généralement au cours et parfois au décours du traitement. On distingue le **type 1 ou réaction reverse** de la lèpre tuberculoïde ou surtout interpolaire, cutanée (réapparition de lésions précédemment « guéries ») et nerveuse (névrite aiguë hyperalgique et déficitaire) du **type 2 ou érythème noueux lépreux (ENL)** exclusivement dans la lèpre lépromateuse, dont les manifestations sont variées associant fièvre, névrites aiguës douloureuses avec paralysies, œdème et rougeur des lésions cutanées préexistantes. C'est un érythème noueux nodulaire disséminé inflammatoire donc sensible et associé à une uvéite, polyarthrite, adénite, orchiépididymite. Le tableau de lèpre réactionnelle est déconcertant chez un malade traité chez lequel on attend une amélioration clinique et non cette détérioration paradoxale. Il constitue une urgence thérapeutique et la récidive est fréquente. Un plus grand risque de réactions lépreuses existe chez les lépreux multibacillaires VIH positifs.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic positif

Un bon examen clinique et la recherche de BAAR sur frottis nasal ou de peau permettent un diagnostic assez aisé (tableau 2).

Tableau 2. Gestes et examens requis pour le diagnostic positif de lèpre
1. Examen complet du revêtement cutanéo-muqueux (recherche de lésions)
2. Testing des sensibilités superficielles recherchant une dissociation (sensibilité profonde conservée) et des troubles trophiques (+++)
3. Palpation des gros troncs nerveux (cubital, médian, SPE) recherchant une névrite tronculaire hypertrophique
4. Écouvillonnage nasal ou recueil de suc dermique après incision superficielle du lobule de l'oreille ou de lésions cutanées : recherche de BAAR et quantification (Ziehl-Nielsen)
5. Biopsie cutanée (fixation/conservation au formol 10 %, pour envoi au laboratoire) : granulome et son type, recherche de BAAR *in situ* : charge et aspect des bacilles

Les techniques sérologiques manquent de spécificité et ne sont pas utilisées en pratique. La PCR n'est régulièrement positive que dans les formes multibacillaires.

4.2. Diagnostic différentiel

Des **lésions cutanées** similaires à la lèpre doivent être reconnues et documentées :
- leishmaniose cutanée (« gros nez » leishmanien, leishmaniose diffuse « pseudo lépromateuse ») ;
- lymphomes cutanés ;
- neurofibromatose de Recklinghausen ;
- mycoses profondes tropicales (histoplasmose africaine, lobomycose) ;
- sarcoïdose ;
- granulome annulaire ;
- lupus discoïde.

Les **neuropathies** et les **troubles trophiques** peuvent être confondus avec des mononévrites diabétiques ou alcooliques ; les ulcérations et les nécroses avec des maladies vasculaires (diabète, vascularites, thrombo angéite). Enfin, devant une grosse main ou un gros pied tuméfié et douloureux, il n'est pas aisé de différencier neuropathie aiguë, arthrite réactionnelle, ou autre arthrite aiguë.

5. Traitement

5.1. Traitement antibiotique antilépreux

Les antibiotiques antilépreux ont révolutionné le pronostic de la lèpre. Sur le modèle de la tuberculose, on utilise une polyantibiothérapie prolongée, plus volontiers de type DOT. La surveillance doit guetter un effet aggravant en cas de réaction sur les neuropathies. Le tableau 3 détaille les recommandations de l'OMS. Les neuropathies nécessitent des corticoïdes sans véritable consensus sur les doses et les durées.

Tableau 3. Recommandations OMS pour le traitement de la lèpre chez l'adulte

Lèpre (type)	Médicaments	Schéma	Durée	Effets II^{aires}
1. Pauci-bacillaire (tuberculoïde)	Dapsone Rifampicine Clofazimine	100 mg quotidien 600 mg mensuel 300 mg mensuel + 50 mg quotidien	6 mois	Anémie/dapsone Allergie/RMP
2. Multi-bacillaire (lépromateuse)	Dapsone Rifampicine Clofazimine	100 mg quotidien 600 mg mensuel 300 mg mensuel + 50 mg quotidien	1 an	Coloration des téguments par clofazimine
3. Réactionnelle	Type 1 : prednisone Type 2 : prednisone + clofazimine ou thalidomide	0,5-1 mg/kg/jour 0,5-1 mg/kg/jour 300 mg/j 400 mg/j	3-6 mois	Thalidomide : tératogène et neurotoxique Complications de la corticothérapie au long cours
4. Neuropathies (si moins de 6 mois)	Prednisone	0,5-1 mg/kg/jour	non définie	

En 2018, la clofazimine a été ajoutée à la dapsone et à la rifampicine d'une façon systématique dans le traitement des formes paucibacillaires, les traitements PB et MB ne différant donc désormais que par leur durée (6 mois versus 12 mois).

Des quinolones, tétracyclines, aminosides et nouveaux macrolides sont actifs sur *M. leprae*. Des protocoles simplifiés en prise mensuelle ou même en prise unique sont à l'étude.

5.2. Autres traitements : chirurgie, rééducation, appareillage

Ils sont très utiles dans la réduction des atteintes neurotrophiques. La chirurgie consiste en neurolyses, transpositions de troncs nerveux et tendons, plasties sur rétractions, opérations sur les paupières (entropion), greffes de peau, etc.

6. Prévention

Elle présente beaucoup d'analogie avec celle de la tuberculose. Le **BCG** administré dans l'enfance, offre une protection de 20 à 80 % selon les études. Chez les sujets contacts, des **chimioprophylaxies**, selon des schémas unidose, ont fait l'objet d'essais cliniques, notamment la rifampicine en dose unique 600 mg qui, lorsqu'administrée à un échelon conséquent (district) réduit de 60 % l'incidence de la lèpre dans les premières années qui suivent. La mise en œuvre pratique de ce type de prophylaxie n'est pas sans poser de nombreux problèmes pratiques (logistique, confidentialité, etc.) et ce type de schéma n'est donc pas universellement en vigueur.

Recommandations aux voyageurs

La fréquence de la lèpre décroît dans les pays tropicaux. Sa contagiosité, liée à une prédisposition génétique et une immunisation très particulière, est faible. Le voyageur qui se rend pour un séjour prolongé en pays tropical pour y vivre dans des conditions sanitaires et nutritionnelles satisfaisantes, ne court à priori aucun risque de contracter la lèpre.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://emedicine.medscape.com/article/1104977-overview#showall http://www.cdc.gov/leprosy
https://www.who.int/publications/i/item/SEA-CD-279
https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789290228509

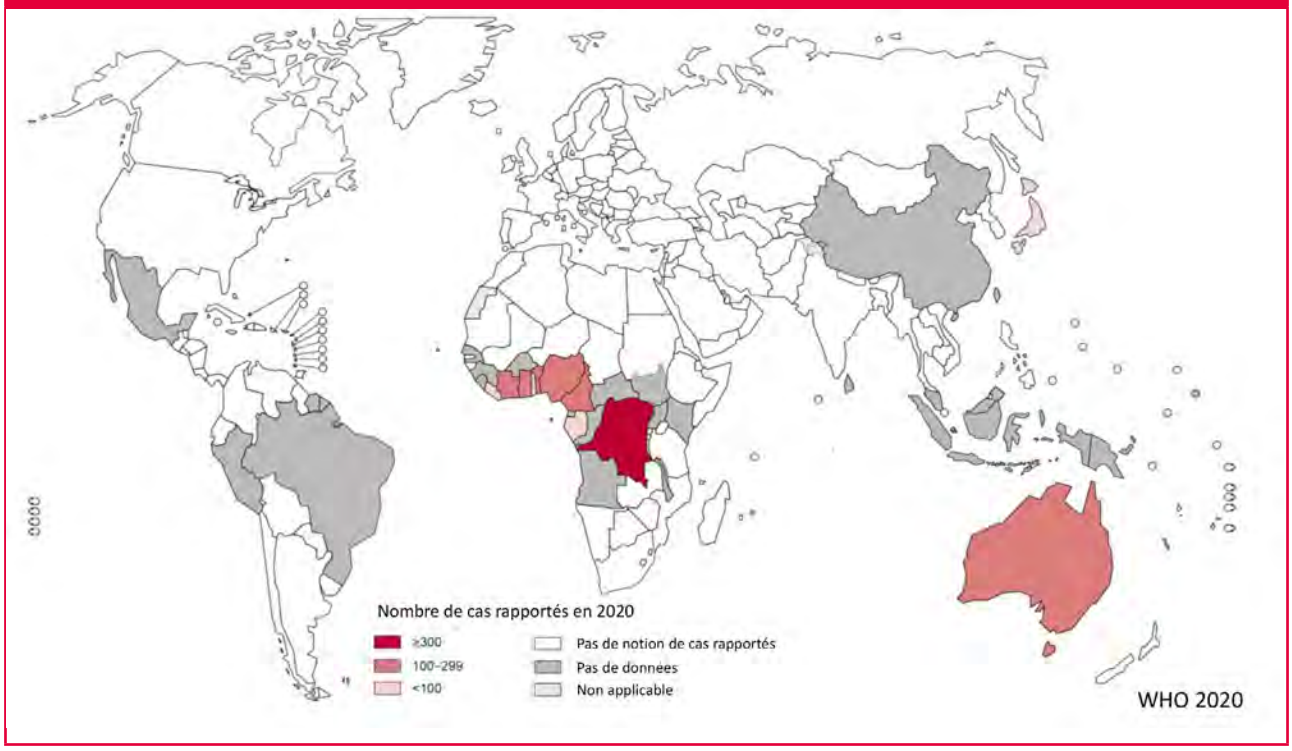
Ulcère de Buruli, infection à *Mycobacterium ulcerans*

1. Épidémiologie

L'ulcère de Buruli (UB) est une infection à tropisme cutané qui provoque des ulcérations cutanées délabrantes (voir le chapitre « Infections de la peau, des tissus mous et des muscles ») compliquées de séquelles ostéo-articulaires, source d'invalidité. Elle est causée par *Mycobacterium ulcerans*, mycobactérie environnementale qui produit une toxine nécrosante, la mycolactone. Il s'agit désormais de la troisième mycobactériose humaine après la tuberculose et la lèpre.

L'UB sévit dans les régions intertropicales humides et touche majoritairement les populations pauvres et rurales dont l'accès aux soins est limité, répondant ainsi au concept de maladie tropicale négligée. L'UB a été signalé dans plus de 33 pays en Afrique, dans les Amériques, en Asie et en Océanie, principalement dans les régions tropicales et sub-tropicales à climats chauds et humides (figure 1).

Figure 1. Distribution géographique de l'ulcère de Buruli, 2020, Carte OMS



La maladie est hyperendémique en Afrique avec une incidence estimée à environ 5 000 cas par an jusqu'en 2010. L'incidence à ensuite régréssée jusqu'en 2016, année où seuls 1961 cas ont été signalés. Par la suite, le nombre de cas a de nouveau augmenté chaque année pour atteindre 2271 en 2019 avant la pandémie Covid 19. Dans la majorité des cas, ces foyers endémiques circonscrits sont situés en zone rurale, presque toujours autour d'un écosystème aquatique (fleuves, lacs artificiels ou naturels, marécages, périmètres irrigués). De rares cas ont été rapportés en Europe et en Amérique du Nord chez des voyageurs de retour d'Afrique ou de Guyane.

Le réservoir et les modalités de transmission de *M. ulcerans* ne sont pas tout à fait élucidés. A l'inverse de la tuberculose ou de la lèpre, il n'y pas de transmission inter-humaine. L'homme se contaminerait à partir d'un réservoir environnemental hydrotellurique, par inoculation directe transcutanée lors de microtraumatismes. Le rôle des insectes aquatiques est également incriminé, en particulier les punaises aquatiques (*Naucoridae*) qui sont à la fois hôte naturel et vecteur, et pourraient transmettre la maladie par piqûre accidentelle de l'homme après multiplication de *M. ulcerans* dans leurs glandes salivaires (photo 1). *M. ulcerans* forme un biofilm sur les végétaux absorbés par les mollusques et les poissons, proies des punaises aquatiques qui pourraient ainsi se contaminer par leur intermédiaire.

Photo 1. Naucoris (CDTUB de Pobé, Bénin)

La distribution des foyers épidémiques localisés est expliquée par des bouleversements environnementaux (déforestation, création de lacs artificiels pour l'irrigation et la pêche, inondation) qui favorisent le développement du ou d'un vecteur. Récemment, des facteurs de risque ont été individualisés en Afrique : proximité de rivières et de plan d'eau à débit lent, utilisation de sources d'eau non protégées pour les activités domestiques, absence de vêtements protecteurs (pantalons, chemises à manches longues), désinfection inadaptée des plaies.

L'UB s'observe à tout âge sans prédilection de sexe mais atteint préférentiellement les enfants de moins de 15 ans qui représentent la moitié des cas selon l'OMS.

L'infection à VIH complique la prise en charge de l'ulcère de Buruli, rendant l'évolution clinique de la maladie plus agressive, avec des résultats thérapeutiques médiocres. L'infection à *M. ulcerans* est caractérisée par une faible létalité qui contraste avec l'importance des séquelles ostéo-articulaires invalidantes observées chez plus de la moitié des patients.

2. Physiopathologie

M. ulcerans est une mycobactérie environnementale à croissance lente qui se cultive à des températures comprises entre 29 et 33 °C (plus basses que pour *M. tuberculosis*) et qui est retrouvée dans le derme et l'hypoderme. C'est une mycobactérie facultative (aéro - anaérobie) qui s'organise en biofilm et possède une paroi lipidique qui lui confère une résistance aux agents physicochimiques. A l'inverse des autres mycobactéries pathogènes, elle produit une exotoxine lipidique, la mycolactone seul facteur de virulence connu de la bactérie. Cette mycolactone posséde des propriétés cytotoxiques, qui rendent compte de la nécrose et de l'extension des lésions cutanées et des propriétés immunosuppressives qui expliquent la faible réaction inflammatoire locale.

3. Clinique

L'expression clinique de l'infection à *M. ulcerans* est polymorphe, influencée par le site de l'infection, le délai de prise en charge et l'immunité du patient. Contrairement à ce qui est généralement admis, en zone d'endémie, l'absence de spécificité des signes cliniques rend mal aisé le diagnostic sur les seuls arguments cliniques. Quelque soit le stade clinique de la maladie, la chronicité et l'indolence des lésions cutanées doivent y faire penser.

3.1. Forme typique

Après une période d'incubation variant de quelques semaines à plusieurs années, l'UB évolue classiquement en trois stades distincts pré-ulcératif, ulcératif puis cicatriciel.

3.1.1. Formes pré-ulcératives

C'est le stade du début de la maladie qui peut se révéler par 4 lésions dermatologiques élémentaires : papule, nodule, plaque et œdème surviennent plus souvent aux membres inférieurs (60 %) qu'aux membres supérieurs (30 %) et plus rarement au niveau de la face ou du tronc (10 %).

- Une papule est une lésion surélevée, indolore, de plus de 1 cm de diamètre.
- Un nodule est une lésion palpable, ferme, de 1 à 2 cm, indolore, adhérente à la peau, plus ou moins prurigineuse, parfois associée à un halo œdémateux (photo 2).
- La plaque est une large lésion cutanée indurée, surélevée, froide, indolore, bien délimitée, à bords irréguliers et à surface dépigmentée.
- L'œdème se manifeste par une tuméfaction sous-cutanée froide, ne prenant pas le godet, plus ou moins douloureux, fixe, aux limites floues pouvant s'étendre à un membre, à une région du tronc, au visage, à la région périnéale.

A ce stade précoce, les lésions passent souvent inaperçues et peuvent être confondues avec de nombreux diagnostics différentiels (tableau 1). Des formes inflammatoires fébriles peuvent mimer une dermo-hypodermite bactérienne.

La promotion du dépistage de masse de ces formes précoces, ne représente que 10 % des cas diagnostiqués et est une priorité pour l'OMS.

Photo 2. Ulcère de Buruli du bras : lésion précoce

Tableau 1. Diagnostic différentiel de l'ulcère de Buruli

Phase de début	Phase d'état (ulcérations)
Granulome à corps étranger	Amœbose cutanée
Nodule onchocerquien	Leishmaniose cutanéo-muqueuse
Kyste sébacé	Ulcère phagédénique
Fibrome	Mycose (sporotrichose, histoplasmose, blastomycose, torulose, coccidioïdomycose)
Lipome	Lésions post envenimations
Abcès	Pian
Furoncle	Syphilis
Cellulite	Ulcère vasculaire
Leishmaniose débutante	Hémoglobinopathie
Infection à *M. marinum*	Mal perforant plantaire diabétique
Lèpre	Infection à pyogènes
Tuberculose	Tuberculose
Basidiobolomycose	Lèpre
	Mycobactérioses atypiques à *M. marinum, M. haemophilum, M. chelonei-fortuitum*

3.1.2. Formes ulcératives

Les nodules et les papules évoluent le plus souvent vers une ulcération cutanée profonde d'extension progressive. Classiquement, cette perte de substance dermo-épidermique présente un fond nécrotique jaunâtre, des bords décollés et un pourtour œdémateux (photo 3). Unique ou multiple, à l'emporte-pièce, l'ulcération de dimension parfois très importante, est caractérisée par sa chronicité et son indolence, sauf en cas de surinfection (photo 4). En l'absence de complication, l'état général des patients est préservé et il n'y a pas de fièvre. À ce stade d'ulcération les diagnostics différentiels sont nombreux (tableau 1).

Photo 3. Ulcère de Buruli, forme typique abdominale (collection C. Rapp)

Photo 4. Ulcère de Buruli surinfecté (collection C. Rapp)

3.1.3. Cicatrisation et séquelles

La guérison spontanée est possible. La cicatrisation s'accompagne de nombreuses séquelles à type de chéloïdes et de rétractions et d'ankylose. Les récidives sur le site initial de l'infection sont fréquentes.

3.2. Formes compliquées

Des atteintes multifocales associant plusieurs lésions ulcérées sont possibles, en particulier chez les enfants et les patients infectés par le VIH.

Des formes extensives en profondeur peuvent détruire tendons, muscles, nerfs, organes, notamment le tissu périorbitaire, entraînant la perte de l'œil.

Les atteintes osseuses par contiguïté ou par diffusion hématogène peuvent se compliquer d'arthrites ou d'ostéomyélites des extrémités responsables de séquelles à type de déformations ou du fait de nécessaire amputation. Enfin les surinfections bactériennes, favorisées par un défaut d'asepsie sont fréquentes. Elles sont responsables de phlegmon, de dermo-hypodermite bactérienne aiguë, voire de septicémie.

4. Diagnostic

Dans les zones endémiques, le diagnostic microbiologique reste trop peu utilisé. Il est cependant essentiel pour la surveillance épidémiologique et afin d'améliorer le diagnostic. Il repose sur quatre méthodes de confirmation qui ne sont pas toutes disponibles en routine. L'OMS recommande au moins deux examens positifs pour affirmer formellement le diagnostic.

4.1. Examen direct d'un frottis cutané

Le frottis, par écouvillonnage sur les bords décollés ou aspiration à l'aiguille fine de la lésion précoce non ulcérative, permet la mise en évidence des BAAR à l'examen direct (méthode de Ziehl-Neelsen). La sensibilité varie suivant les formes cliniques avec 60 % pour les formes nodulaires et 80 % pour les formes oedémateuses.

4.2. Culture

La culture (sur milieu de Loewenstein-Jensen) pratiquée à partir des écouvillons ou des biopsies cutanées prend au moins 6 à 8 semaines. Sa sensibilité est de l'ordre de 50 % surtout si les échantillons doivent être décontaminés puis acheminés vers un laboratoire référent.

4.3. Amplification génique (PCR) de la séquence IS2404

Cet examen réalisé directement sur les échantillons cliniques ou bien à partir des milieux de culture, permet de détecter la séquence d'insertion IS 2404 spécifique de *M. ulcerans*. Sa sensibilité est de 98 %, la spécificité est proche de 100 %. C'est la technique privilégiée par l'OMS. Elle est disponible dans un réseau de 17 laboratoires de référence en Afrique.

4.4. Histopathologie

Elle nécessite une biopsie profonde (jusqu'à l'aponévrose) d'une lésion. Sa sensibilité est de 90 %. Elle montre une nécrose du collagène dermique et du tissu cellulo-adipeux sous cutané avec une réaction inflammatoire modérée et la présence de BAAR en plus ou moins grand nombre (rares dans les ulcères, nombreux dans les nodules). L'histopathologie est surtout utile pour poser un diagnostic différentiel de l'UB lorsque les autres examens sont négatifs.

4.5. Détection rapide de la mycolactone

La mycolactone de *M. ulcerans* est détectable par fluorescence à l'aide d'un test rapide sur frottis ou sur colonies de cultures.

5. Traitement. Évolution

L'antibiothérapie est désormais le traitement de première intention pour toutes les formes cliniques de la maladie.

5.1. Antibiotiques

L'approche thérapeutique repose sur l'association d'antibiotiques et de traitements complémentaires qui font l'objet de recommandations de l'OMS depuis 2012. Celles ci sont guidées par la taille, le nombre de lésions, l'accès aux antibiotiques ou à une chirurgie de qualité.

Le schéma d'antibiothérapie actuellement recommandé consiste en une association de rifampicine (10 mg/kg une fois par jour) et de clarithromycine (7,5 mg/kg deux fois par jour) pendant 8 semaines. D'autres schémas plus courts sont possibles avec co-prescription éventuelle de l'amoxi-clavulanate ou de fluoroquinolones.

Les nouvelles recommandations de l'OMS se basent par la taille, le nombre de lésions et sur l'accès aux antibiotiques et à la chirurgie adaptée (tableau 2).

Tableau 2. Catégories et buts du traitement, niveau du système de soin et diagnostic requis (OMS 2012)

Catégorie traitement	Forme de la maladie	Traitement	But premier	But secondaire	Niveau du système de soins	Diagnostic
Catégorie I :	Petite lésion unique (ex : nodule, papule, plaque et ulcère < 5 cm de diamètre)	Terminer les antibiotiques Sur une articulation ou à proximité, maintenir la même mobilité que sur le côté indemne N'envisager une intervention chirurgicale sur un site non critique qu'après 8 semaines de traitement antibiotique	Guérison sans chirurgie Guérison sans restriction des mouvements	Rechutes évitées ou réduites	Communauté, centres de santé, hôpitaux de district	Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)
Catégorie II :	Plaque et formes œdémateuses non-ulcérées ou ulcérées Lésion ulcérée étendue unique, 5–15 cm de diamètre	Terminer les antibiotiques avant une intervention chirurgicale, si possible Sur une articulation ou à proximité même mobilité que sur le côté indemne	Guérison sans chirurgie Réduction de l'étendue du débridement chirurgical éventuellement nécessaire Guérison sans restriction des mouvements	Rechutes évitées ou réduites	Centres de santé, hôpitaux de district ou de niveau tertiaire	Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)
Catégorie III :	Lésions sur la tête et sur le cou, notamment au visage Formes diffuses et mixtes, comme l'ostéite, l'ostéomyélite, une atteinte articulaire Lésions multiples et ostéomyélite Lésion étendue > 15 cm de diamètre	Terminer les antibiotiques avant une intervention chirurgicale, si possible Sur une articulation ou à proximité maintenir la même mobilité que sur le côté indemne	Guérison sans chirurgie Guérison sans restriction des mouvements	Rechutes évitées ou réduites	Hôpitaux de district et de niveau tertiaire	Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)

5.2. Chirurgie

La chirurgie conservatrice, avec notamment le débridement et la greffe cutanée (photo 5), peut s'avérer nécessaire dans certains cas pour aider la guérison et réduire le plus possible les cicatrices susceptibles de limiter ensuite les mouvements.

5.3. Mesures associées

La diffusion des règles d'asepsie et la qualité des pansements sont essentielles pour favoriser la cicatrisation et limiter les surinfections bactériennes (photo 5). La vaccination antitétanique doit être à jour.

La kinésithérapie et la rééducation fonctionnelle (appareillage) doivent être utilisées au plus tôt afin de limiter les séquelles invalidantes.

L'intérêt des techniques adjuvantes (thermothérapie, oxygénothérapie hyperbare, héparines de bas poids moléculaire utilisées par certains) est discuté.

Photo 5. Buruli, greffe cutanée
(collection C. Rapp)

Photo 6. Ulcère de Buruli avec défaut d'asepsie
(collection C. Rapp)

6. Prévention

Dans les régions endémiques, la limitation des contacts avec l'environnement est illusoire.

La vaccination par le bacille Calmette-Guérin (BCG) semble conférer une protection limitée.

La détection précoce des cas et l'antibiothérapie sont les pierres angulaires de la stratégie mise en œuvre contre la maladie.

Le suivi des plaies, la prévention des séquelles par la physiothérapie et la chirurgie conservatrice complètent l'arsenal thérapeutique.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection)
http://www.raoul-follereau.org/
https://www.infontd.org/fr/organization/stop-buruli
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77772/1/9789242503401_fre.pdf

Tréponématoses endémiques

Les tréponématoses sont dues à des bactéries spiralées appartenant au genre *Treponema*, à l'ordre des *Spirochaetales*.

On distingue la syphilis vénérienne à *Treponema pallidum* ssp *pallidum* des tréponématoses non vénériennes, endémiques non transmissibles par voie sexuelle et comprenant :

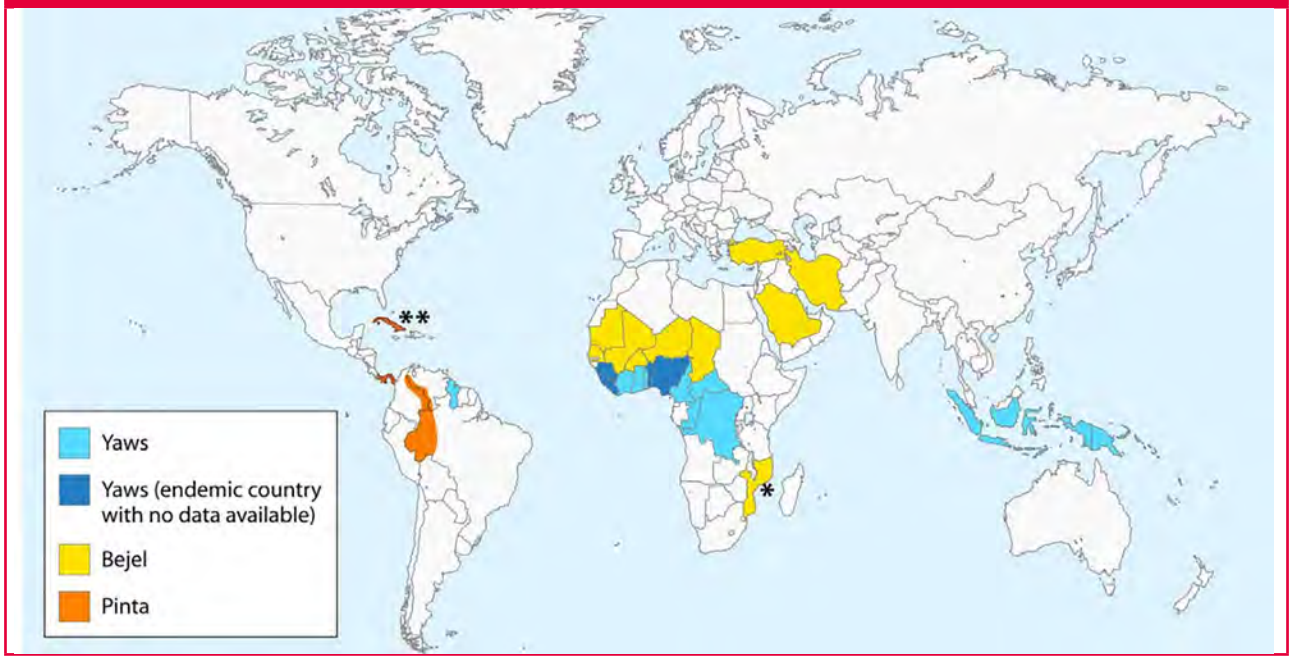
- le bejel (ou syphilis endémique, firjal) à *T. pallidum* spp *endemicum*,
- le pian (yaws, framboesia, parengi, paru, bouba) à *T. pallidum* spp *pertenue*,
- la pinta (caraté, mal del pinto, puru-puru) à *T. carateum*.

Ces spirochètes ne sont pas cultivables *in vitro*, ni distinguables morphologiquement. Des similitudes évolutives rappellent des stades primaire et secondaire parfois indissociables et un stade tertiaire éventuel après une latence variable. Les moyens diagnostiques et la thérapeutique sont identiques.

1. Épidémiologie

Le pian s'observe dans des zones tropicales ou équatoriales humides sur tous les continents, le bejel sévit dans les régions sèches sahéliennes africaines, la pinta ne se rencontre désormais, que de façon exceptionnelle, en Amérique centrale et du sud (figure 1).

Figure 1. Tréponématoses non vénériennes (https://doi.org/10.1128/CMR.00070-13)



1.1. Mode de transmission et réservoir

Les tréponématoses non vénériennes résultent de contacts rapprochés entre enfants mais aussi au contact des adultes dans un contexte de promiscuité et d'hygiène précaire. La transmission sexuelle non exclue est exceptionnelle. La transmission materno-fœtale n'est pas prouvée (contrairement à la syphilis congénitale). Si un réservoir animal est potentiel (babouin cynocéphale), ces tréponématoses sont néanmoins strictement humaines (appartenant aux MTN de l'OMS) et devraient être éradicables.

La fréquence de la maladie chez les enfants résulterait d'une immunité plus faible. Le taux de prévalence « clinique » des tréponématoses endémiques est inversement proportionnel à celui de la syphilis vénérienne dans une population donnée quel que soit l'âge et résulterait peut-être de protection immune croisée en raison de la très forte communauté antigénique de ces tréponèmes.

La résurgence de ces infections durant les années 1980-2000 alors qu'elles étaient presque éradiquées après les campagnes de traitement de masse par pénicilline des années 1950-1960, reste mal comprise mais résulte probablement du manque de suivi, de l'absence d'une seconde campagne à quelques années d'intervalle et de la dégradation des conditions d'hygiène du fait de crises économiques ou de conflits. L'épidémie de VIH/SIDA ne semble pas avoir eu d'impact particulier sur cette résurgence. Les études de séroprévalence dans les populations des zones endémiques montrent des taux élevés, bien supérieurs aux chiffres déclarés de malades (enfants pour les manifestations précoces et adultes pour les lésions tardives) illustrant la fréquence des formes asymptomatiques.

1.2. Situation actuelle

Suite à une enquête de l'OMS menée entre 2014 et 2016, le pian a été rapporté dans plus de 15 pays endémiques pour un total de cas de plus de 20 000 par an. Les pays les plus touchés étaient les Iles Salomon, l'Indonésie, la Côte d'Ivoire, le Ghana et le Cameroun. Il a été noté par ailleurs la réapparition du pian dans des zones déclarées indemnes comme la Colombie et le Libéria. Le pian a sévi en Martinique jusque dans les années 1980. La sous déclaration et le sous diagnostic de ces tréponématoses sont notoires.

La *pinta* n'est plus considérée comme un problème de santé publique.

2. Clinique

Les manifestations cliniques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Descriptif comparatif des tréponématoses non vénériennes et vénérienne

	Syphilis	Bejel	Pian	Pinta / Carate
Agent pathogène	*Treponema pallidum pallidum*	*T. pallidum endemicum*	*T. pallidum pertenue*	*T. carateum*
Géographie	Mondiale	Sahel, Moyen-Orient, +/- Inde, Europe centrale	Afrique intertropicale, Indonésie, Amazonie	Amérique du Sud
Transmission	sexuelle	directe par contact		
	congénitale, transfusionnelle	+/- indirecte par objet souillé	+/- indirecte par mouche	+/- indirecte par simulie
Age de début	surtout adulte	surtout enfant		
Incubation	> 1- 2 semaines	9 à 90 jours	9 à 90 jours	14 à 21 jours
Stade primaire	Chancre et adénopathies	• chancre d'inoculation exceptionnel, le plus souvent ignoré car fugace et modeste	• point d'inoculation volontiers inapparent ou plaie banale ou bien chancre d'aspect végétant sans base indurée aux membres inférieurs (75 %), à la tête (> 10 %) • ulcération avec efflorescence de lésions papillomateuses : «**maman pian**»	Papule le plus souvent unique, parfois multiples (2 à 3 lésions) évoluant vers une plaque érythémato-squameuse, prurigineuse, parfois dyschromique, siégeant sur les extrémités, la face, le cou +/- adénopathies
Délai stades 1-2 (chevauchement possible)	quelques semaines	2 à 3 mois	3 à 16 semaines	quelques mois

Tableau 1. Descriptif comparatif des tréponématoses non vénériennes et vénérienne				
	Syphilis	**Bejel**	**Pian**	**Pinta / Carate**
Stade secondaire	roséole +/- plaques muqueuses + alopécie transitoire ; puis syphilides polymorphes (atteinte palmo-plantaire+++).	• **plaques muqueuses** indurées recouvertes d'un enduit grisâtre de la face interne des lèvres, des joues et plus rarement de la langue ; • plaques érosives ovalaires légèrement surélevées ; • **perlèche** hypertrophique (stomatite angulaire), croûteuse sur la face cutanée, érosive sur la face muqueuse ; • rares **lésions génitales ou/ et-anales pseudo-condylomateuses** ou à type de plaques muqueuses • rares **lésions cutanées circinées** papuleuses squameuses ou érosives • +/- polyadénopathies • +/- ostéopériostite (tibia).	• roséole pianique transitoire et peu visible en peau noire • lésions végétantes, suintantes recouvertes d'une croûte jaunâtre, volontiers profuses (**pianomes** ou *framboesia*) ; atteinte des plis papulo-érosives hypertrophiques; • hyperkératose palmo-plantaire fissuraire à travers laquelle font irruption des pianomes très douloureux : **pian-crabe** ; • éruption papulo-squameuse circinée volontiers prurigineuses (**pianides**) : **pian-dartre** • +/- fièvre, +/- arthralgies, ostéite des phalanges proximales (**polydactylite**) • périostite hypertrophiante des os propres du nez (*goundou*) • évolution par poussées successives, disparition des lésions cutanées sans cicatrice parfois avec pigmentation résiduelle	dissémination de papules érythémato-squameuses cuivrées (pintides) se pigmentant progressivement.
Phase de latence	quelques mois ou années	5 à 15 ans		plusieurs années

Tableau 1. Descriptif comparatif des tréponématoses non vénériennes et vénérienne				
	Syphilis	**Bejel**	**Pian**	**Pinta / Carate**
Stade tertiaire (en moyenne 10% des malades non traités)	atteinte viscérale : cardio-aortique, neurologique, gommes.	• gommes cutanées, nodules juxta-articulaires de Lutz et Jeanselme • déformations osseuses, nez « en pied de marmite » • rares manifestations ophtalmologiques (uvéite)	• gommes cutanées d'évolution cicatricielle, lésions végétantes, adénopathies fistulisées • ostéopériostites déformantes (**tibia en lame de sabre**, hydarthroses, ténosynovites, ankylose) • rhinopharyngite ulcéreuse et mutilante aboutissant à un délabrement centro-facial (*gangosa*)	Association d'achromie, d'hypochromie, d'hyperchromie, d'atrophie et de lichénification sur les régions photoexposées, au niveau des coudes, des chevilles et des poignets + hyperkératose palmo-plantaire. Absence d'atteinte osseuse ou viscérale

2.1. Bejel

Le bejel atteint les semi- muqueuses périorificielles. Les plaques et érosions muqueuses (photos 1, 2, 3), les lésions pseudo-condylomateuses génitales ou péri-anales (photo 4), les placards circinés (photo 5) du bejel sont parfois difficiles à distinguer de la syphilis, des condylomes ou de diverses dermatoses allant de la perlèche banale, aux carences nutritionnelles et/ou mycoses exotiques.

2.2. Pian

Le pian est plus polymorphe et touche plus particulièrement l'extrémité plantaire et le tégument simulant de ce fait nombre d'affections papuleuses, squameuses et kératosiques (photos 6 à 14). L'hygrométrie semble influer le caractère plus ou moins suintant et végétant de lésions similaires à des pyodermites végétantes et à des infections à *Haemophilus ducreyi*, quoique les co-infections sont possibles.

2.3. Pinta

On observe surtout dans la pinta mais aussi dans les autres tréponématoses endémiques, des dyschromies notamment acrales ou au niveau du décolleté (photo 15) qu'on peut rapprocher des pigmentations palmo-plantaires ou du collier de Vénus de la syphilis.

2.4. Les gommes

Les gommes peuvent fistuliser et ne sont pas spécifiques tant cliniquement qu'histologiquement ; la présence de plasmocytes reste évocatrice et facilite la distinction avec une tuberculose cutanée (en l'absence de nécrose caséeuse), une leishmaniose cutanée, une mycose profonde, une mycobactériose autre.

2.5. Atteintes ostéoarticulaires

L'ostéopériostite est commune au pian, au bejel et à la syphilis ; lentement progressive, elle se traduit par un épaississement cortical diffus, une déminéralisation puis une déformation osseuse à type d'incurvation. Cela concerne surtout les os longs notamment le tibia et le fémur (photos 16 et 17). Elle est le plus souvent bilatérale lors de tréponématoses endémiques, unilatérale lors de syphilis.

La dactylite (photo 18) plus fréquente lors de pian est difficile à distinguer des manifestations acrales de la drépanocytose. Le *goundou* ou hypertrophie des os propres du nez est plus spécifique du pian. En phase tardive, apparaissent des lésions gommeuses, des nodules juxta-articulaires et/ou des atteintes ostéolytiques douloureuses, une destruction des cartilages nasaux et une perforation de la voûte palatine (*gangosa*) (photo 19). Cette

mutilation médio-faciale s'observe aussi au cours de la lèpre lépromateuse, de la leishmaniose cutanéo-muqueuse (*espundia*) ou de la tuberculose cutanée (*lupus vorax*).

Les tréponématoses endémiques ne comportent pas d'atteinte viscérale en règle (rares observations) alors que la syphilis a un tropisme pour le système nerveux et l'appareil cardio-vasculaire.

Photo 1. Plaques muqueuses labiales de bejel (coll. F. Simon)

Photo 2. Plaques linguales de bejel (coll. F. Simon)

Photo 3. Stomatite angulaire ou pseudo-perlèche d'un bejel (coll. P. Saint-André)

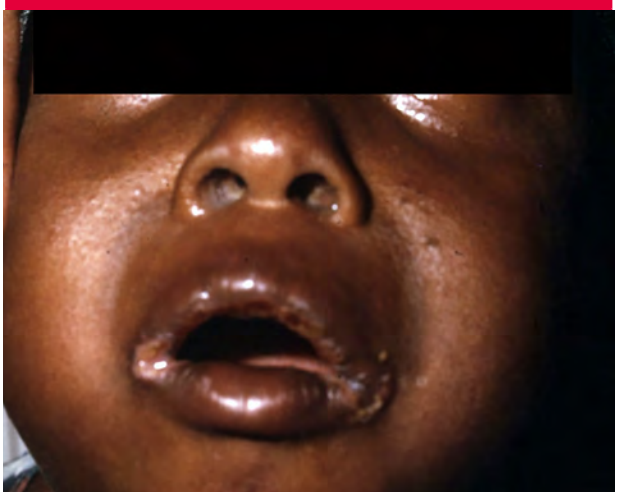


Photo 4. Plaques péri-anales et interfessières d'un bejel pouvant simuler un intertrigo banal (coll. F. Simon)

Photo 5. Lésions circinées palpébrales d'un bejel comparables à des syphilides élégantes (coll. A. Mahé)

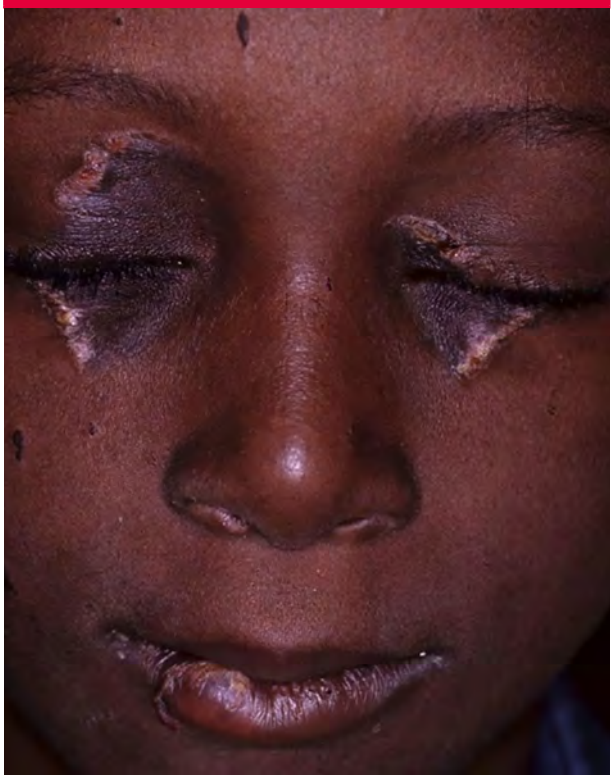


Photo 6. Maman pian : pianome ulcéré entouré de lésions satellites (coll. IMTSSA)

Photo 7. Pian crabe : les pianomes font effraction à travers l'hyperkératose plantaire qui se fissure, la douleur imposant au malade une marche « en crabe » (coll. B. Morlain)

Photo 8. Atteinte plantaire du pian touchant plusieurs enfants dans un village Pygmée (coll. Ordre de Malte)

Photo 9. Pianides sèches : pian dartre (coll. E. Clity)

Photo 10. Les pianomes peuvent avoir un caractère végétant simulant une pyodermite, ici en Centrafrique (coll. F. Cardinale)

Photo 11. Pianomes chez un enfant en République de Côte d'Ivoire (coll. JJ. Morand)

Photo 12. Pianome du visage (coll. JJ. Morand)

Photo 13. Pianomes multiples ; les diagnostics différentiels sont légion : syphilides, lèpre lépromateuse, cryptococcose, histoplasmose, leishmaniose cutanée profuse... (coll. P. Normand)

Photo 14. Forme cutanéo-muqueuse de pian (coll. Ordre de Malte)

Photo 15. La dyschromie pintoïde n'est pas spécifique du caraté mais peut s'observer lors de pian (coll. E. Clity)

Photo 16. Ostéopériostite du pian (coll. B. Morlain)

Photo 17. Déformation en lame de sabre du fémur (coll. B. Morlain)

Photo 18. Dactylite dans le cadre d'un pian chez cet enfant malien (coll. A. Mahé)

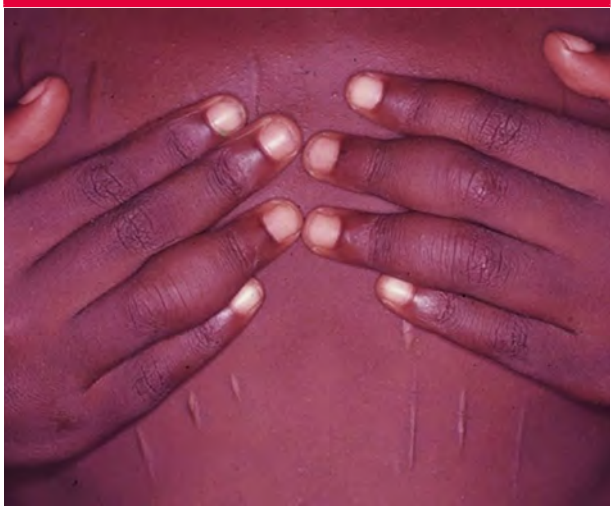


Photo 19. Gangosa : effondrement nasal et dépression frontale par ostéolyse sous-jacente (coll. E. Clity)

3. Diagnostic

3.1. Outils

- Le diagnostic d'une tréponématose endémique repose sur le contexte épidémiologique, la symptomatologie évocatrice et la positivité de la sérologie tréponémique.
- L'examen direct de la sérosité obtenue par raclage exsangue d'une lésion n'est pas toujours contributif. Les tréponèmes pathogènes (apparaissant comme des agents à spires régulières et nombreuses, se déplaçant par un mouvement ample et majestueux combiné de pas de vis et de flexion) ne sont pas toujours visualisés au microscope à fond noir. De plus il est impossible de distinguer les tréponèmes saprophytes de la cavité buccale des tréponèmes pathogènes.
- L'étude histologique des lésions précoces par imprégnation argentique révèle un infiltrat périvasculaire comportant des plasmocytes.

La sérologie est commune aux diverses tréponématoses et non discriminante pour la syphilis.

- Elle repose sur la réalisation du test VDRL (*venereal disease research laboratory*) utilisant un antigène cardiolipidique ubiquitaire qui de ce fait est peu spécifique (possibilité de faux-positifs lors de grossesse, d'affections auto-immunes notamment syndrome des antiphospholipides, et lors d'infection) ; le VDRL réagit assez précocement et se négative rapidement après traitement. Le RPR (Test Rapide de la Réagine Plasmatique) s'en rapproche (disponible sous forme de TDR bandelette). Il reste positif plus longtemps après guérison.
- Le test TPHA (*treponema pallidum haemagglutination assay*) utilise un antigène tréponémique et est par conséquent plus spécifique comme le test en immunofluorescence indirecte FTA-Abs (*fluorescent treponemal antibody absorption*). Le premier reste positif plus longtemps après traitement, le second est le plus précoce à se positiver. L'EIA (immuno enzymatique) qui détecte les anticorps anti tréponème complète le pannel des tests disponibles comme l'ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). La technique d'immunoblot de type Western blot est en cours d'évaluation dans la syphilis.
- Les techniques biomoléculaires d'amplification génique (PCR ou LAMP-*loop mediated isothermal amplification*) sont sensibles et spécifiques. Elles permettent de distinguer les diverses tréponématoses de façon fiable y compris sur prélèvement cutané. Il est possible de déterminer la résistance aux macrolides.

3.2. Interprétation

La problématique est l'interprétation d'une sérologie TPHA positive (VDRL négatif ou faiblement positif) notamment chez le migrant (tableau 2) pouvant faire évoquer soit une cicatrice de tréponématose endémique contractée durant l'enfance et traitée tardivement ou une syphilis tardive latente.

Tableau 2. Grille d'interprétation de la sérologie « syphilitique »

Tréponématose	VDRL	TPHA
primaire débutante	0 à 2	0
primaire évoluée	2 à 8	80 à 320
secondaire	16 à 4096	10240 à 1310120
traitée précocement	Négativation en 2 mois	Négativation en 4 mois
latente non traitée	8 à 32	1280 à 10240
tertiaire évolutive	16 à 128	10240 à 655360
traitée tardivement	0 à 4	160 à 1280

4. Traitement

4.1. Modalités

Sachant que le traitement est commun à l'ensemble des tréponématoses et toujours fondé sur la pénicilline, l'attitude pragmatique consiste à traiter tout sujet ayant un TPHA et un VDRL positifs et n'ayant jamais bénéficié de thérapeutique. Le traitement systématique des membres de la famille et des sujets contacts est licite a fortiori pour les populations nomades dans les pays en développement. L'implication de la communauté est fondamentale pour la réussite du traitement de masse et du suivi.

4.2. Plan d'éradication

Le pian, la plus importante en terme de nombre de cas et de morbidité, fait l'objet d'un programme d'éradication (plan Morges/OMS) depuis 2012. Il repose sur un diagnostic précoce et l'azithromycine en traitement de masse des malades, des sujets à sérologie positive et des contacts. Toute la communauté touchée (définie par la présence d'au moins un cas évolutif) doit être traitée. Ces communautés doivent faire l'objet d'enquêtes ultérieures de surveillance, de dépistage et traitement de masse.

4.3. Molécules

Le traitement repose désormais sur l'azithromycine et la benzathine pénicilline. L'azithromycine est utilisée en dose unique par voie orale, à la posologie de 20 à 30 mg/kg, sans dépasser 2 g. La benzathine pénicilline se fait par voie intramusculaire en une seule injection : 2,4 millions d'unité chez l'adulte, 1,2 à 0,6 MU chez l'enfant. Une deuxième injection à une semaine, dans les formes tardives, pourrait être recommandée. Des échecs de la pénicillinothérapie ont été décrits en Papouasie-Nouvelle Guinée (sensibilité diminuée).

L'alternative en cas d'allergie, faute de désensibilisation, est constituée par la tétracycline hors contre-indications (2 g/j pendant 15 j) et l'érythromycine.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/yaws

https://www.who.int/wer/2012/wer8720.pdf?ua=1

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75361/9789242504095_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Streptococcies et rhumatisme articulaire aigu

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est une complication différée non suppurée de l'angine à streptocoque bêtahémolytique du groupe A. La thérapeutique et la prévention font appel à la pénicilline. La création d'organismes de prévention et de soins du RAA et la création de campagnes d'information devraient permettre la diminution de cette affection invalidante qui compromet l'avenir de nombreux enfants.

1. Épidémiologie

Le RAA est endémique dans les pays à ressources limitées avec une incidence variant entre 8 à 194 cas/100 000 enfants d'âge scolaire, soit près de 500 000 nouveaux cas par an.

C'est un problème quotidien de médecine et une préoccupation majeure de santé publique du fait du nombre élevé d'hospitalisations parmi la population pédiatrique.

Les enfants de 10 à 14 ans sont les plus touchés, suivis par ceux de 5 à 9 ans. Le RAA est rare avant l'âge de 5 ans.

Le RAA est une cause importante de cardiopathie (22 %) avec un risque de séquelles valvulaires graves. Plus de 15 millions de personnes sont porteuses de cardiopathies rhumatismales dans le monde et 250 000 en décèdent chaque année.

Streptococcus pyogenes du groupe A (SGA) comprend plus de 80 sérotypes spécifiques différentiables, mais seules certaines souches sont rhumatogènes. La protéine M est l'élément pivot de la virulence de l'agent pathogène. Elle suscite la production d'anticorps, antistreptolysine O (ASLO), antistreptokinase, anti-Dnase B, protecteurs pour le seul sérotype en cause et témoins de l'infection récente. Le titrage des ASLO dans le sérum (N < 200 unités) et sa positivité sont nécessaires au diagnostic rétrospectif de la maladie et de ses complications. En effet, la valeur prédictive positive de la sérologie est nulle alors que la valeur prédictive négative (VPN) des ASLO est excellente (99 %).

L'enfant de 4 à 16 ans est le principal réservoir du germe avec un portage rhinopahryngé chronique. La transmission du streptocoque se fait par voie aérienne par des micro-gouttelettes issues de sécrétions rhino-pharyngées à la suite d'un contact rapproché avec un malade ou un porteur asymptomatique. Elle est favorisée par un niveau socio-économique bas et la promiscuité.

2. Physiopathologie

Le RAA survient habituellement après une infection pharyngée (même si l'antécédent d'angine n'est présent que dans 60 % des cas), jamais après une infection cutanée. Une relative similitude de composition antigènique fait que la réponse immune post-infectieuse peut être responsable de réactions croisées avec certains tissus humains (tuniques cardiaques, synoviales, nerveuses, cutanées). Cette réponse est due à la présence d'un domaine antigénique particulier au niveau d'une terminaison hypervariable de la protéine M appelée protéine de classe I M. Il existe des facteurs de susceptibilité à cette affection, avec transmission polygénique, de pénétrance variable et incomplète (certains HLA seraient associés ; HLA DR2 chez les Africains, HLA DR4 chez les caucasiens).

3. Clinique

3.1. Maladie streptococcique

Le SGA est habituellement à l'origine d'infections non invasives de la sphère ORL (angine parfois compliquée d'abcès ou de phlegmon), cutanée (érysipèle, impétigo) ou de la scarlatine.

Les formes invasives (fasciite nécrosante, choc toxique, bactériémie, infections pulmonaire, pleurales, méningées, ostéo-articulaires) sont plus rares. Le traitement antibiotique des infections à streptocoque repose sur l'amoxicilline.

Il a surtout la capacité de déterminer à distance des lésions retardées dues à un conflit entre le système immunitaire et les antigènes bactériens réalisant les syndromes post-streptococciques : RAA, glomérulonéphrite aiguë, chorée de Sydenham et érythème noueux.

3.2. Rhumatisme articulaire aigu

Il s'agit d'une véritable maladie systémique comportant une atteinte inflammatoire du coeur, des articulations et du système nerveux central.

3.2.1. Facteur déclenchant

Le RAA succède habituellement à une pharyngite aiguë à SGA avec angine banale érythémateuse, érythémato-pultacée ou extrêmement discrète et passée inaperçue (30 %). Les streptococcies cutanées sont très peu ou non pourvoyeuses de RAA.

3.2.2. Intervalle libre

La phase de latence qui sépare l'atteinte ORL (angine, pharyngite) non traitée de l'atteinte articulaire est de 2 4 semaines.

3.2.3. Présentation clinique

Le diagnostic s'appuie sur les critères révisés de Jones (tableau 1).

Les critères mentionnés ici sont applicables aux sujets à faible risque (zone non endémique).

Pour les sujets à risque moyen ou élevé, la présence d'une monoarthrite ou d'une polyarthralgie constituent un critère majeur, et la monoarthralgie, un critère mineur.

Tableau 1. Critères de Jones

Critères	Majeurs	Mineurs
Cliniques	Polyarthrite Cardite Érythème marginé Nodules sous-cutanés de Meynet Chorée de Sydenham	Polyarthralgies Fièvre Antécédent de RAA
Paracliniques		Elévation de la VS ou de la CRP Allongement de l'intervalle PR à l'ECG

Forme classique de l'enfant : la polyarthrite aiguë avec cardite.

La fièvre est quasi constante. Les grosses articulations (genoux, chevilles, coudes, poignets) sont préférentiellement atteintes, plus rarement les petites. Dans la forme classique, il s'agit d'atteintes fluxionnaires hyperalgiques fugaces et migratoires. Chaque arthrite dure 3 à 10 jours puis disparaît sans séquelle tandis que d'autres articulations sont touchées. L'atteinte bilatérale et symétrique est inconstante. La durée spontanée de l'accès rhumatismal est de l'ordre de un mois.

Dans ce contexte, la cardite est d'apparition précoce, décelée dans 50 % des cas par la clinique et 70 % par l'échocardiographie. Elle peut réaliser soit une pancardite, soit une atteinte dissociée des tuniques cardiaques. L'endocardite, responsable d'un souffle auscultatoire, est l'atteinte la plus sévère car source de séquelles. La myocardite, inconstante, peut aller du simple trouble de conduction auriculo-ventriculaire (allongement de PR) à l'insuffisance cardiaque congestive mettant en jeu le pronostic vital (rare). La péricardite est rare (5 %). Les signes cutanés sont exceptionnels, tardifs et le plus souvent observés en présence de la cardite. La chorée est également exceptionnelle.

Forme de l'adulte : la polyarthrite rhumatismale aiguë isolée sans atteinte cardiaque.

Forme trompeuse : une mono, oligoarthrite, voire simple arthralgie est possible. Une douleur abdominale, une diarrhée, une pleurésie peuvent retarder le diagnostic secondairement orienté par l'atteinte inflammatoire articulaire ou cardiaque.

4. Diagnostic

Le diagnostic de RAA repose sur l'analyse des critères de Jones qui doivent être interprétés avec prudence. Une infection streptococcique récente (ASLO élevées, prélèvement de gorge positif à SGA ou scarlatine récente) associée à la présence d'au moins deux critères majeurs ou un majeur + deux mineurs de Jones.

En l'absence de critère biologique formel, le diagnostic de RAA doit être nuancé. Une arthrite purulente, les atteintes articulaires de la drépanocytose et des arboviroses peuvent en effet simuler la maladie. L'échographie cardiaque systématique joue un rôle déterminant dans le diagnostic différentiel avec d'autres affections cardiovasculaires.

5. Traitement

Une poussée de RAA est une urgence thérapeutique. L'objectif est triple : éradiquer le streptocoque, traiter les manifestations aiguës, éviter les rechutes et les complications. Le traitement comporte deux volets : curatif et préventif.

5.1. Traitement de l'épisode aigu

Il repose sur l'antibiothérapie, les anti-inflammatoires (tableaux 2 et 3) et les traitements de support. Les critères d'efficacité sont cliniques (disparition de la fièvre et des arthrites) et biologiques (VS, CRP). La pénicilline G est constamment efficace, les autres pénicillines sont moins actives. La pénicilline est instaurée pour éradiquer le portage streptococcique, même si le prélèvement de gorge est négatif. Elle n'a aucun effet sur les manifestations cliniques du RAA. En cas d'allergie, on utilise les synergistines ou les macrolides après antibiogramme.

La corticothérapie est logiquement indiquée dans les cardites graves notamment avec insuffisance cardiaque.

Tableau 2. Antibiothérapie dans le rhumatisme articulaire aigu
Traitement de la phase aiguë Voie orale : pénicilline V (100 000 unités/kg/jour en 4 prises/jour x 10 jours) ou amoxicilline 25 à 50 mg/kg en 3 prises par jour * 10 jours Voie i.m. : benzathine-pénicilline (injection unique : 1,2 millions d'unités , 600 000 unités si poids < 27 kg) Alternative : érythromycine (50 mg/kg/jour en 3 prises/jour x 10 jours)
Prévention secondaire Benzathine-pénicilline i.m. • enfant : 600 000 unités/mois • adulte et enfants > 30 kgs : 1,2 millions d'unités/mois Alternative : pénicilline V (20 à 30 000 U/kg/jour en 2 prises/jour) ou érythromycine (10 à 20 mg/kg/jour en 2 prises/jour) Durée • Pas de cardite : 5 ans et jusqu'à l'âge de 21 ans maximum • Cardite sans séquelles : 10 ans et jusqu'à l'âge de 21 ans maximum • Cardite avec séquelles : 10 ans et jusqu'à l'âge de 40 ans maximum

Tableau 3. Traitement anti-inflammatoire dans le rhumatisme articulaire aigu	
Absence de cardite	**Présence de cardite**
Acide salycilique *per os* (en 4 prises/jour) 100 à 120 mg/kg/jour pendant 15 jours (max : 6 g/jour) puis 50 à 60 mg/kg/j, arrêt au moins 14 jours après la fin des symptômes	Corticoïde* *per os* (prednisone, en 1 prise) 1 à 2 mg/kg pendant 2 semaines (max : 80 mg/jour) puis décroissance prudente de 5 mg tous les 3 jours ; durée totale corticothérapie = 8 à 10 semaines

* : un traitement concomittant par ivermectine pour l'anguillulose est recommandé.

5.2. Évolution et pronostic

5.2.1. Rechute rhumatismale

L'immunité antistreptococcique étant spécifique de type, les atteintes sont susceptibles de se multiplier, chaque nouvelle infection étant capable d'aggraver les atteintes antérieures. En général, les récidives ressemblent à la première crise. Quand le coeur a été initialement épargné, il le reste habituellement lors des crises ultérieures bien que ceci ne soit pas une règle absolue ; quand il a été atteint, il l'est souvent lors des récidives.

5.2.2. Cardiopathies rhumatismales

Les séquelles valvulaires définitives des cardites rhumatismales constituent la principale complication, grévée d'une lourde morbi-mortalité. Il s'agit en effet de la 1re cause de décès d'origine cardiaque chez les moins de 25 ans dans les pays en développement.

La greffe oslérienne bactérienne survient en cas de séquelle valvulaire et donne lieu à des endocardites de type subaiguë (Osler). À ce titre, les caries dentaires doivent être dépistées et traitées. L'antibioprophylaxie n'est plus systématiquement recommandée avant les gestes à risque (soins dentaires, intervention chirurgicale ou geste endoscopique).

6. Prévention

6.1. Prévention secondaire

Elle repose sur la pénicilline intramusculaire (tableau 2).

6.2. Prévention primaire

Elle repose sur le traitement systématique et probabiliste de toute angine aiguë par la pénicilline V ou l'amoxicilline pendant 10 jours ou les macrolides en cas d'allergie.

La mise à disposition dans les pays en développement de tests de diagnostic rapides du SGA devraient, à l'avenir, permettre de mieux cibler les indications de cette antibiothérapie. Des vaccins antistreptococciques sont par ailleurs en cours de développement.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rheumatic-heart-disease
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618309991?via%3Dihub
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891524516302504?via%3Dihub

Staphylococcies

1. Épidémiologie

1.1. Généralités

Les staphylocoques sont des bactéries, cocci à Gram positif, non capsulées, très résistantes dans le milieu extérieur et peu exigeantes en culture. *Staphylococcus aureus* (doré) est coagulase positive et prédominant. *Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus* et *S. hominis* sont coagulase négative (SCN) et potentiellement pathogènes.

La résistance à la méticilline (ou à l'oxacilline) est un défi de santé publique. Ces staphylocoques méti- ou oxa-R ont acquis le gène «mec» qui permet la synthèse d'une enzyme (PLP2a ou PLP2') ayant une affinité très faible pour les ß-lactamines qui ne peuvent exercer leur action inhibitrice. Impliqués quasi-exclusivement dans les infections liées aux soins jusqu'au début des années 2000, ils ont émergé en communautaire un peu partout : aux États-Unis, en Grèce et dans le Maghreb.

1.2. Répartition géographique

Les infections à staphylocoques sont ubiquitaires et sévissent partout. Les zones tropicales et équatoriales au climat chaud et humide exposent particulièrement aux infections cutanées, notamment en cas de plaie ou de lésion cutanée, ainsi qu'aux myosites.

1.3. Réservoir naturel

L'homme en est le principal réservoir, qu'il soit infecté ou simplement colonisé, hébergeant des staphylocoques au niveau des fosses nasales et de la peau essentiellement (plaies chroniques, aisselles, périnée). La prévalence du portage transitoire ou chronique est de 20 à 30 % dans la population générale.

1.4. Mode de transmission

La transmission est avant tout interhumaine directe et manuportée. Elle doit faire l'objet d'une prévention active en milieu de soins : hygène des mains (lavage au savon ou friction au SHA...) et de l'environnement médical.

1.5. Facteurs de risque

Les staphylocoques dorés sont les plus virulents, responsables de la plupart des infections communautaires. Les staphylocoques dorés communautaires sont habituellement sensibles à la méticilline (SASM).

Les staphylocoques dorés et les SCN sont responsables d'infections liées aux soins, les SCN étant surtout pathogènes en présence de matériel étranger (cathéter, prothèse valvulaire ou articulaire…).

Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) sont principalement isolés en milieu hospitalier (chirurgie, réanimation, services de brûlés, oncologie). Les SARM communautaires entraînent principalement des infections cutanées, plus rarement des infections pulmonaires graves (pneumopathies nécrosantes). Les SARM communautaires portent les gènes codant la leucocidine de Panton-Valentine (toxine PVL), leur conférant une pathogénicité et une transmissibilité accrues.

2. Physiopathologie

La porte d'entrée des staphylococcies est cutanée, à la faveur d'une plaie même minime, d'une excoriation, du point de pénétration d'un cathéter.

S. aureus possède de nombreux facteurs de virulence et de pathogénicité : antigènes de surface, exotoxines ou enzymes qui interviennent directement dans le développement et l'expression de la maladie. La coagulase induit la formation de microthrombi vasculaires septiques au niveau du foyer initial qui peuvent se fragmenter sous l'effet de la fibrinolyse et favoriser la dissémination de l'infection.

L'essaimage par voie sanguine de staphylocoques à partir d'un foyer infectieux primitif peut être à l'origine de métastases septiques (foyers infectieux secondaires), pouvant toucher n'importe quel organe avec une prédilection pour l'endocarde, l'os et les articulations.

D'autres structures s'opposent à l'opsonisation et à la phagocytose (protéine A) et favorisent la diffusion de la bactérie dans les tissus. Différentes toxines agissent comme des « superantigènes », notamment la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1).

Deux autres propriétés favorisent la persistance des staphylocoques : leur aptitude à adhérer à l'endothélium et aux structures inertes (corps étrangers, prothèse) et la capacité des bactéries adhérentes à synthétiser des exopolysaccharides formant un biofilm imperméable aux facteurs de défenses de l'hôte et aux antibiotiques (slime).

3. Clinique

3.1. Staphylococcies cutanéo-muqueuses (voir le chapitre « Infections de la peau, des tissus mous et des muscles »)

L'impétigo, dermatose bulleuse et croûteuse du visage ou des membres, d'origine staphylococcique ou streptococcique, est fréquent chez le jeune enfant. Il est très contagieux (photo 1).

Photo 1. Pyodermite à staphylocoque (impétigo)
(S. Regnier, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris)

L'**onyxis** et le **périonyxis** sont des infections chroniques du mur unguéal ou du bourrelet péri-unguéal. La **tourniole** est un panaris développé dans l'épiderme péri-unguéal.

La **folliculite aiguë superficielle** est une suppuration localisée à l'orifice du follicule pilo sébacé..

La folliculite aiguë profonde constitue un abcès intra-folliculaire de la gaine du poil réalisant l'aspect typique du **furoncle**, ou de l'**anthrax**, conglomérat de furoncles pouvant être à l'origine de complications locales (abcès, lymphangite…) et de bactériémie. L'**orgelet** est un furoncle ciliaire. Le **sycosis** est un placard de folliculite profonde siégeant dans les régions pileuses (barbe).

Ces infections, parfois favorisées par la persistance de « gîtes microbiens » (cavités naturelles, cicatrices de lésions antérieures), peuvent se répéter jusqu'à devenir invalidantes (furonculose récidivante par exemple).

Les staphylococcies sous-cutanées réalisent des tableaux d'abcès, de dermo-hypodermites, de phlegmons. Le **panaris** succède à une inoculation de la pulpe d'un doigt et peut aboutir à la constitution **d'un phlegmon** de la gaine des fléchisseurs.

La staphylococcie maligne de la face (photo 2) est consécutive à un furoncle de la face, traumatisé par des manœuvres intempestives. Elle se révèle par une cellulite diffuse de la face d'évolution rapide, avec un « placard staphylococcique » rouge violacé, froid, peu douloureux, sans bourrelet périphérique. L'extension est fréquente vers le tissu cellulaire rétro-orbitaire avec protrusion du globe oculaire et chémosis, puis extension du processus phlébitique avec cordons veineux thrombosés visibles sur le front, le cuir chevelu, l'angle de l'œil.

Le risque de thrombophlébite du sinus caverneux est important avec ophtalmoplégie et méningo-encéphalite. L'altération de l'état général est majeure et les hémocultures sont positives.

Photo 2. Staphylococcie maligne de la face

3.2. Bactériémies et endocardites

Les **staphylococcémies** surviennent à partir d'un foyer primaire et peuvent entraîner des métastases septiques avec risque de choc septique. Toute bactériémie à *S. aureus* doit faire rechercher une localisation septique secondaire à type d'abcès profond, de spondylodiscite et/ou d'endocardite. L'échographie cardiaque (ETO-ETT) confirme l'endocadite dans 10-25 % des cas.

3.3. Staphylococcies ostéo-articulaires (voir chapitre « Infections ostéo-articulaires »)

On distingue :

- les **atteintes ostéo-articulaires** par inoculation directe, compliquant un geste chirurgical, un traumatisme ou une plaie chronique (chez le diabétique notamment) ;
- les **ostéomyélites aiguës** et les **arthrites primitives hématogènes**, plus rares, concernent surtout l'enfant et l'adolescent ;
- les **spondylodiscites**, pouvant se compliquer d'épidurite et/ou d'abcès. Le traitement chirurgical est une urgence en cas de compression médullaire (laminectomie, parage).

3.4. Myosites staphylococciques ou pyomyosites

Fréquentes en milieu tropical, et plus particulièrement chez l'enfant et l'adulte jeune, elles siègent préférentiellement au niveau du tronc (muscle ilio-psoas), des cuisses (quadriceps) et des fesses. *S. aureus* est responsable de plus de 80 % des myosites en milieu tropical, souvent à la faveur d'un traumatisme ou d'un effort musculaire intense. On décrit classiquement 3 stades : après un début insidieux, la phase I est marquée par des signes généraux inconstants et modérés, une sensibilité musculaire localisée et des crampes. Dix à 21 jours plus tard apparaît la phase II, avec signes généraux plus marqués, douleurs musculaires franches et inflammation en regard. Cette phase II correspond à l'apparition d'abcès intra-musculaire(s) et le diagnostic peut alors être porté par la ponction transcutanée qui a également un intérêt thérapeutique, et/ou par l'imagerie. La rhabdomyolyse est inconstante. En l'absence de traitement à ce stade, la pyomyosite évolue vers la phase III avec extension loco-régionale (ostéomyélite), et à distance (foyers secondaires, septicémie) avec un risque vital rapidement engagé. Le traitement repose constamment sur une antibiothérapie systémique, complétée par un traitement chirurgical en cas d'abcès volumineux.

3.5. Staphylococcies pleuropulmonaires

La pneumopathie staphylococcique primitive de l'adulte complique volontiers une pneumopathie virale. Les *S. aureus* producteurs de la leucocidine de Panton-Valentine (toxine PVL) sont à l'origine de pneumonies nécrosantes sévères chez des sujets jeunes, sans comorbidité, avec une létalité proche de 50 %.

Les staphylococcies pleuropulmonaires du nourrisson sont toujours graves. Malgré une polypnée intense, les signes d'auscultation sont pauvres. Les lésions radiologiques sont majeures : infiltrats pommelés multiples, bulles, abcès, épanchement pleural aérique et/ou liquidien (pyopneumothorax).

3.6. *Staphylococcies toxiniques*

Sont des syndromes liés à la sécrétion de toxines par certains S. aureus : exfoliatines A et B (atteinte cutanée), toxine du choc toxique staphylococcique TSST-1 (expression cutanée et générale), entérotoxines A à D (expression digestive et générale).

3.7. *Infections à staphylocoques coagulase négative (SCN)*

Les infections à SCN ont une prédilection pour le matériel étranger. Elles surviennent en contexte nosocomial ou postopératoire (chirurgie cardiovasculaire, neurochirurgie, réanimation, orthopédie, hémodialyse). Les manifestations cliniques diffèrent des infections à *S. aureus* par leur caractère moins virulent et d'évolution plus lente.

4. Diagnostic

Le diagnostic est clinique pour les formes cutanées typiques : furoncles, anthrax. Pour les infections systémiques, la mise en évidence de la bactérie est nécessaire, le staphylocoque poussant rapidement sur la plupart des milieux de culture. Si la présence de *S. aureus* dans une hémoculture est toujours pathologique, plusieurs hémocultures sont nécessaires pour affirmer qu'un SCN ne relève pas d'une contamination (souillure cutanée), cette bactérie faisant partie de la flore commensale naturelle de la peau.

5. Traitement

Principaux antibiotiques actifs sur les staphylocoques (tableau 1).

Tableau 1. Principaux antibiotiques actifs sur les staphylocoques			
Produits	**Voies**	**Posologies (fonction rénale normale)**	
		Enfant (mg/kg/j)	**Adulte (g/j)**
ß-lactamines : pénicillines du groupe M et céphalosporines			
Oxacilline	IV	100 à 150	2 à 12 g/j
Cloxacilline	IV	100 à 150	2 à 12 g/j
Céfazoline	IM, IV	100	2 à 6 g/j
Aminosides			
Gentamicine	IM, IV	idem adultes	3 à 8 mg/kg/j
Synergistines et lincosamides			
Pristinamycine	PO	50 à 100	2 à 3 g/j
Clindamycine	IV, PO	15 à 40	0,6 à 2,4 g/j
Quinolones(1)			
Ofloxacine(1)	IV, PO	Contre-indication relative	0,4 à 0,6 g/j en 2 ou 3 fois
Lévofloxacine(1)	IV, PO	Contre-indication relative	0,5 à 1 g/j en 1 fois
Glyco- et lipopeptides			
Vancomycine	IV	25 à 30 mg/kg/j	20 à 30 mg/kg/j
Daptomycine	IV	10 mg/kg/j en une injection	10 mg/kg/j en une injection
Oxazolidinones			
Linézolide	PO, IV	Après avis spécialisé	600 mg x 2/j
Autres antibiotiques			
Acide fusidique(1)	PO, IV	20 à 40 mg/kg/j	1 à 1,5 g/j
Rifampicine(1)	PO, IV	10 à 20 mg/kg/j	600 à 1200 mg/j en une ou deux prises (2 prises si 1200 mg/j)
Fosfomycine IV(1)	IV	200 mg/kg/j	12 à 16 g/j
Cotrimoxazole	PO, IV	Triméthoprime (TMP) 6 mg/kg/j, combiné à Sulfaméthoxazole (SMZ) 30 mg/kg/j	4 à 6 cp/j (comprimés dosés à 400 mg SMZ/80 mg TMP)

(1) Ne doit pas être utilisé en monothérapie dans les infections staphylococciques

Les pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) sont le traitement de référence des staphylocoques sensibles à la méticilline (« méti-S ») qui sont le plus souvent, par ailleurs, sensibles aux autres anti-staphylococciques. La cloxacilline en traitement oral ne doit plus être utilisée en raison de sa faible biodisponibilité (absorption digestive).

Pour les staphylocoques résistants à la méticilline (« méti-R »), les ß-lactamines disponibles en 2021 sont inefficaces, à l'exception de la ceftaroline et du ceftobiprole.

Le traitement antibiotique des infections à staphylocoques méti-R fait appel en 1re intention à un glycopeptide (vancomycine) ou à la daptomycine. Elles nécessitent un avis spécialisé pour décider selon la molécule disponible sur place.

La rifampicine, l'acide fusidique, les quinolones et la fosfomycine peuvent être proposés selon l'antibiogramme, mais **jamais en monothérapie** en raison du risque de sélection de mutants résistants.

Il est nécessaire de contrôler les taux sériques des glycopeptides si disponibles et des aminosides en raison des variations inter-individuelles et de l'index thérapeutique étroit (risque d'échec si concentration résiduelle trop basse ; risque de néphrotoxicité en cas de surdosage).

5.1. Indications

5.1.1. Staphylococcies cutanées

Un furoncle non compliqué relève d'un traitement local (nettoyage simple à l'eau et au savon voire désinfection locale).

Un panaris ou un abcès doivent être incisés et un traitement antibiotique peut être prescrit au décours, sans preuve formelle d'efficacité par rapport au traitement chirurgical seul.

Les staphylococcies malignes de la face relèvent d'une antibiothérapie parentérale.

5.1.2. Staphylococcies profondes

Elles relèvent d'une antibiothérapie systémique adaptée à l'antibiogramme et d'un traitement complémentaire au niveau de la porte d'entrée et/ou de localisation(s) secondaire(s) : retrait de cathéter, drainage de collection, ablation de matériel étranger, etc.

La durée du traitement est fonction de la gravité et du siège de l'infection. À titre indicatif, septicémie sans localisation viscérale : 2 semaines au minimum ; pneumopathie abcédée : 3 semaines au minimum ; endocardite : 4 à 6 semaines ; ostéoarthrite : 4 à 6 semaines ; spondylodiscite : 6 semaines.

Infection à staphylocoque du voyageur

L'infection à staphylocoque touchant le voyageur en zone tropicale n'est pas différente de celle du non voyageur. Il est cependant noté l'importance des infections de la peau et des tissus mous (pyodermite, abcès, cellulite) rendues plus fréquentes par les conditions de voyages favorisant l'apparition de celles-ci (humidité, traumatisme cutané, piqûre d'insecte). Les piqûres d'insecte surinfectées représentent près de 2/3 des causes d'infections de la peau du voyageur. Les staphylocoques dorés impliqués peuvent être sensibles ou résistants à la méthicilline. Ils sont fréquemment sécréteurs de toxine de Panton-Valentine, responsable d'infections cutanées récidivantes, nécrotiques et difficiles à traiter, transmissibles à l'entourage proche et pouvant donner lieu à des infections invasives (bactériémies, etc.). Les principes de traitement sont les mêmes : incision et évacuation des abcès, isolement bactérien et antibiogramme si possible, traitement antibiotique par voie générale, désinfection du portage (gîtes) du patient et de l'entourage proche. Le personnel soignant, prenant en charge ces patients, doit appliquer des mesures strictes d'hygiène des mains par usage de SHA entre autres...

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque
https://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/icap_website/view/2332#

Tétanos

Le tétanos est une maladie grave, potentiellement mortelle, malgré le développement des techniques de réanimation moderne. Maladie non contagieuse, non immunisante, le tétanos est cependant une maladie évitable grâce à une vaccination très efficace.

1. Épidémiologie

Dans le monde en 2019, selon l'OMS près de la moitié des cas de tétanos sont des tétanos néo-natals. Dans les pays industrialisés, c'est une maladie qui tend à disparaître et touche majoritairement les personnes âgées. La majorité des cas continue de survenir dans les pays à ressources limitées notamment sur le continent africain (3606 cas) et en Asie (8277). Le nombre de cas de tétanos reste élevée en Inde, au Bangladesh, au Pakistan ou au Népal (7071, 166, 509, 546 cas respectivement). En France, sur la période 2011-2020, il y a eu 52 cas de tétanos déclarés (entre 1 et 10 cas déclarés par an). L'incidence en France est de 0,33 par million d'habitants chez les femmes et 0,06 chez les hommes ; 70 % des cas sont survenus chez des personnes âgées de plus de 70 ans. Le taux de létalité de cette maladie est important y compris dans les pays industrialisés (27 % en France). Grâce aux campagnes de vaccination massives, le nombre annuel mondial de cas déclarés est passé d'environ 115 000 cas en 1980 à moins de 15 000 en 2019 mais la diminution des cas semble se ralentir dans certains pays.

2. Physiopathologie

Le tétanos est causé par *Clostridium tetani*, une bactérie ubiquitaire, tellurique, largement répandue dans les sols, surtout chauds et humides. Il s'agit d'un bacille anaérobie strict, mobile, à Gram positif, sporulé. Les spores persistent plusieurs mois à plusieurs années dans le sol, à l'abri du soleil. Elles sont résistantes à un grand nombre de désinfectants. Elles sont détruites par l'exposition à la chaleur pendant 4 heures à 100 °C ou par autoclave à 121 °C pendant 15 minutes (voir le chapitre "Antiseptiques et désinfectants"). La germination des spores requiert des conditions d'anaérobiose retrouvées dans les plaies, avec tissus nécrosés et ischémiés, souillées de corps étrangers.

Après pénétration dans l'organisme, la spore tétanique se transforme en forme végétative au niveau de la plaie. La bactérie produit alors la tétanospasmine ou toxine tétanique qui est une des toxines les plus puissantes. Elle pénètre dans le système nerveux au niveau des jonctions neuromusculaires des motoneurones proches de la porte d'entrée. Transportée par voie sanguine, elle atteint également l'ensemble des terminaisons nerveuses motrices, sensitives et sympathiques de l'organisme, entraînant la généralisation de l'affection. Une fois internalisée dans la terminaison du nerf moteur, sensitif ou sympathique, la toxine, devenue inaccessible aux antitoxines, chemine par voie rétrograde pour gagner le corps cellulaire des motoneurones au niveau de la corne antérieure de la moelle et du tronc cérébral. Elle migre alors par voie trans-synaptique et gagne la terminaison pré-synaptique des neurones inhibiteurs de la moelle et du tronc cérébral, utilisant la glycine et l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) comme neurotransmetteurs. Elle bloque la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs des neurones alpha, entraînant contractures et spasmes réflexes. Elle est également responsable d'une hyperactivité sympathique et parasympathique.

3. Clinique

3.1. Porte d'entrée

En Afrique, les injections médicamenteuses par voie intramusculaire, les accouchements et les avortements, sont les plus fréquemment en cause ainsi que les suites de chirurgie, les plaies infectées spontanément ou après certaines pratiques rituelles (pansements de terre et de boue). Dans le tétanos néonatal, la porte d'entrée ombilicale est majoritaire. La circoncision non médicalisée est souvent en cause, de même que certaines infections (otites suppurées).

3.2. Incubation

Sa durée, en moyenne 10 à 15 jours, varie de moins de 24 heures à 3 semaines. Sa brièveté est un élément déterminant du pronostic (plus la période d'incubation est courte, plus le tétanos est grave).

3.3. Premier symptôme

Le trismus (photo 1) est souvent le premier symptôme, débutant par une gène à la mastication et évoluant vers une contracture permanente, bilatérale des masséters, le plus souvent non douloureux, avec impossibilité d'ouvrir la bouche, de mâcher, de parler. La début est également marqué par :

- une contracture des muscles de la face avec faciès sardonique ;
- une dysphagie ;
- une contracture des muscles peauciers du cou ;
- une défense abdominale.

Photo 1. Trismus chez un adulte atteint de tétanos (OMS)

3.4. Invasion

C'est la période séparant le premier symptôme de la généralisation des contractures. Elle dure en moyenne 48 heures et sa durée a une valeur pronostique. La maladie n'est pas fébrile en l'absence de complications.

3.5. Phase d'état

La phase d'état est caractérisée par trois types de symptômes.

- **Contractures généralisées :** elles sont permanentes, douloureuses, invincibles, avec raideur rachidienne, membres supérieurs en flexion, inférieurs en hyperextension.
- **Spasmes réflexes :** renforcements paroxystiques du tonus survenant spontanément ou à l'occasion de *stimuli* souvent minimes (lumière, bruit, soin médical) ; ils sont douloureux, prenant un aspect tonique (renforcement généralisé de la contracture avec attitude en opisthotonos (photo 2)) ou tonicoclonique avec des mouvements cloniques des membres. Ils peuvent être à l'origine d'un arrêt respiratoire par spasme glottique ou par blocage musculaire thoraco-abdominal.
- **Troubles neurovégétatifs :** ils s'observent dans les formes graves. Ils se traduisent par des poussées tensionnelles, des accès de tachycardie, des sueurs profuses et de la fièvre. On peut également observer des épisodes de bradycardie et d'hypotension. Cet état dysautonomique peut être à l'origine d'un arrêt cardiaque.

La vigilance est normale au cours du tétanos.

Photo 2. Opisthotonos d'un jeune enfant (OMS)

3.6. Formes cliniques

Le tétanos localisé est limité au membre où siège la blessure. Il peut rester limité au membre atteint ou se généraliser. Le tétanos céphalique fait suite à une blessure de la tête ou du cou. Après une incubation courte (1 à 2 jours), il touche le plus souvent le nerf facial (tétanos de Rose). Le tétanos néonatal, survenant dans les 10 jours suivant l'accouchement d'une mère non vaccinée, se présente initialement comme une impossibilité de téter suivi de contractures généralisées.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic positif

Le tétanos relève d'un diagnostic clinique précoce conforté par sa survenue :
- dans les suites d'une blessure, mais celle-ci peut être ancienne, passée inaperçue, oubliée ;
- chez une personne au statut vaccinal défectueux (absence complète de vaccination ou vaccination incorrecte).

Les examens bactériologiques ne sont d'aucune aide. L'élévation du taux plasmatique des CPK peut permettre de confirmer le tétanos dans les cas litigieux. Les CPK ont également une valeur pronostique : un taux plasmatique > 1 000 UI/mL associé à un temps d'invasion < 36 heures serait de mauvais pronostic.

4.2 Diagnostic différentiel

- **Devant un trismus**, il faut éliminer :
  - une cause locale : infection de la cavité buccale (dent de sagesse ou phlegmon, alvéolite) ; le trismus est en général unilatéral et douloureux ;
  - une arthrite temporomaxillaire ; le trismus est en général unilatéral et douloureux ;
  - une cause neurologique (accident vasculaire cérébral bulboprotubérantiel) ;
  - une cause toxique lors de la prise de neuroleptiques. Souvent associé à d'autres manifestations dyskinétiques (torticolis, crises oculogyres), il cède rapidement sous anticholinergiques.
- **Devant des contractures avec des spasmes**, il faut évoquer :
  - une intoxication à la strychnine dans laquelle les contractures généralisées sont absentes entre les spasmes ; dans le doute, le diagnostic repose sur un dosage du toxique dans le sang et l'urine ;
  - rarement, un état de mal épileptique, une alcalose hypocalcémique ou un état hystérique.

5. Évolution et traitement

5.1. Évolution

Le tétanos est une maladie grave avec une mortalité élevée. Le pronostic est conditionné par la gravité du tableau clinique, le terrain sous-jacent, la survenue de complications.

Plusieurs systèmes de classification ont été établis pour évaluer la gravité du tétanos (tableaux 1 et 2). Le score de Dakar permet d'établir une échelle de gravité à la quarante-huitième heure. Le tétanos céphalique est toujours considéré comme une forme sévère ou très sévère. Le tétanos néonatal est toujours classé dans les formes très sévères. Le tétanos survenant après injection intramusculaire (quinine par exemple) est presque toujours fatal.

Tableau 1. Classification de Mollaret

Groupe I : formes frustes	Invasion lente (4 à 5 jours) Trismus, faciès sardonique Pas de trouble respiratoire Pas de dysphagie, pas de paroxysme
Groupe II : formes aiguës généralisées	Invasion rapide (2 à 3 jours) Trismus, raideur rachidienne, contracture abdominale Troubles respiratoires Dysphagie Paroxysmes toniques généralisés provoqués ou spontanés
Groupe III : formes graves	Invasion < 24 heures Contractures généralisées Troubles respiratoires avec blocage thoracique Dysphagie intense Paroxysmes tonicocloniques spontanés

Tableau 2. Score de Dakar (1975)

Facteurs pronostiques	**1 point**	**0 point**
Incubation	< 7 jours	≥ 7 jours ou inconnue
Invasion	< 2 jours	≥ 2 jours ou rien
Porte d'entrée	Ombilic, accouchement, avortement, fracture ouverte, brûlure, chirurgie, injection intramusculaire	Autre ou inconnue
Paroxysme	Présence	Absence
Température rectale	> 38,4 °C	≤ 38,4 °C
Pouls adulte/nouveau-né	> 120/min > 150/min	< 120/min < 150/min

Les complications sont fréquentes au cours de l'évolution du tétanos et souvent liées aux complications de la réanimation, réanimation rendue nécessaire par la maladie. Les principales complications sont :

- infectieuses d'origine nosocomiale, essentiellement pulmonaire et urinaire ;
- cardiovasculaires, dominées par la maladie thrombo-embolique et les troubles du rythme (fibrillation et flutter auriculaires) ; les arrêts cardiaques réflexes sont en relation directe avec le syndrome dysautonomique ;

- respiratoires qui, en dehors des atélectasies précoces et des surinfections, sont de nature mécanique, liées à un blocage des muscles respiratoires isolé ou associé à des spasmes glottiques ; on peut également observer des épisodes de désaturation parfois profonde survenant au cours des paroxysmes tonicocloniques, favorisant certains arrêts cardiaques ;
- digestives, à type d'iléus paralytique, de dilatation gastrique, d'hémorragies ;
- rénales, conséquence de la rhabdomyolyse intense accompagnant les paroxysmes, pouvant être à l'origine d'une atteinte tubulo-interstitielle aiguë ;
- hydro-électrolytiques, liées à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- ostéo-articulaires se traduisant par des rétractions musculotendineuses, des para-ostéo-arthropathies, des fractures-tassements des vertèbres surtout dorsales à l'occasion de paroxysmes ;
- neurologiques, à type de neuropathie périphérique, conséquence de compressions locorégionales. Les causes de décès sont essentiellement cardiovasculaires et infectieuses.

5.2. Traitement

5.2.1. Traitement à visée étiologique

- **Immunoglobulines spécifiques** : elles neutralisent la toxine encore circulante. Dans les pays industrialisés, on utilise exclusivement les immunoglobulines antitétaniques spécifiques d'origine humaine. Une seule injection intramusculaire de 500 UI est aussi efficace que les doses plus élevées de 3 000 UI, voire 5 000 UI. Dans les pays en développement, on ne dispose pratiquement que de sérum antitétanique hétérologue d'origine équine, qui doit être utilisé malgré le risque d'accident sérique (5 à 6 % des cas) et anaphylactique. C'est pourquoi l'injection de sérum hétérologue doit être associée à de l'hydrocortisone et réalisée selon la méthode de Besredka : cette méthode, dite méthode de désensibilisation, consiste à injecter 0,25 mL de sérum par voie sous-cutanée à deux reprises à 15 minutes d'écart. Si aucun accident ne s'est produit, administrer le reste de la dose. Les posologies sont résumées dans le tableau 3. L'administration par voie intrathécale, lombaire, n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Tableau 3. Doses de sérum antitétanique hétérologue administrées en fonction de l'âge du patient

Âge	Dose
Moins de 1 an	250 UI
1 à 5 ans	500 UI
6 à 12 ans	750 UI
Après 12 ans	1 000 UI
Adulte	2 000 UI

Une sérothérapie antitétanique par voie intramusculaire doit ainsi être pratiquée le plus tôt possible, aux doses recommandées ci-dessus. Les corticoïdes par voie générale n'ont pas d'indication.

- **Antibiothérapie** : elle a pour but de détruire les bacilles tétaniques persistants au niveau de la porte d'entrée, arrêtant ainsi la production de toxine. Elle doit être associée aux immunoglobulines spécifiques car la lyse bactérienne entraîne la libération des toxines. L'OMS préconise en première intention le métronidazole 500 mg toutes les 6 heures IV/PO pendant 7 à 10 jours, la Peni G à la dose de 100 000 à 200 000 IU/kg/j IV en 2 à 4 perfusions peut être utilisée en l'absence d'allergie.
- **Traitement de la porte d'entrée** : désinfection, nettoyage, parage de la plaie, éventuellement débridement chirurgical sont toujours effectués après injection d'immunoglobulines spécifiques, sous antibiothérapie et traitement sédatif.
- **Vaccination** : le tétanos n'étant pas une maladie immunisante, il faut débuter la vaccination par une injection d'anatoxine en un site différent de l'injection d'immunoglobulines. On répète ultérieurement cette injection à 1 mois puis à 6 mois.

5.2.2. Traitement à visée symptomatique

Sédatifs et myorelaxants

Les benzodiazépines sont actuellement les meilleurs dérivés disponibles. Le diazépam est le plus utilisé. Sa posologie est de 3 à 5 mg/kg/jour en perfusion continue avec des bolus de 5 à 10 mg ou par voie intra-rectale en cas de paroxysme. À posologie élevée, en intraveineuse, le propylèneglycol contenu dans la préparation peut entraîner une acidose métabolique, d'où l'intérêt d'administrer le produit par une sonde gastrique dès que possible. Le midazolam, qui ne contient pas de propylèneglycol, peut être utilisé en perfusion continue à la dose de 5 à 15 mg/heure en raison de sa demi-vie courte. Un syndrome de sevrage peut s'observer à l'arrêt des benzodiazépines.

Le baclofène ($GABA_B$ agoniste) s'utilise dans cette indication par voie intrarachidienne continue ou discontinue à la dose de 500 à 2000 µg/jour avec de bons résultats. Il peut être à l'origine de dépression respiratoire par atteinte nerveuse centrale réversible sous flumazénil. Ce traitement ne peut être donc uniquement utilisé qu'en présence du matériel de réanimation respiratoire à proximité. Le dantrolène a été utilisé dans de rares cas. Il est prescrit à la dose de 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures par voie intraveineuse.

Les agents curarisants sont indiqués de façon ponctuelle pour la mise en place d'une sonde d'intubation, d'une sonde gastrique, la réalisation d'une trachéotomie, ou de façon prolongée lorsque les paroxysmes ne sont pas contrôlés par les sédatifs. On utilise alors le bromure de pancuronium à la dose de 40 µg à 100 µg/kg/h avec éventuellement des bolus de 100 µg/kg (une aggravation de l'hypertension artérielle et de la tachycardie a été toutefois rapportée avec le pancuronium).

Autres sédatifs

Les autres sédatifs (méprobamate), les analgésiques morphinomimétiques (phénopéridine et fentanyl) et les neuroleptiques (chlorpromazine) ne sont plus utilisés.

Autres traitements

Les agents α- et β-bloquants comme le labétalol sont indiqués à la dose de 0,25 à 1 mg/min en perfusion continue dans le syndrome dysautonomique en cas d'hyperactivité sympathique. La morphine (0,5 à 1 mg/kg/heure) peut également être utilisée. L'hyperactivité parasympathique justifie pour certains l'utilisation de fortes doses d'atropine en perfusion continue. Les diurétiques sont contre-indiqués pour contrôler la tension artérielle car la déplétion volémique qu'ils entraînent peut aggraver la dysautonomie.

En cas d'hypotension, il faut assurer un apport liquidien au mieux sous contrôle de la pression centrale et envisager l'utilisation d'amines vasopressives (dopamine, noradrénaline). La survenue d'une bradycardie prolongée impose le recours à une sonde d'entraînement électrosystolique sous couvert d'atropine ou d'isoprénaline. La réanimation respiratoire est justifiée par la maladie et par les traitements employés (sédatifs à forte dose, curares). À l'intubation trachéale, on préfère rapidement la pratique d'une trachéotomie couplée à une ventilation assistée.

Mesures adjuvantes

La grande sensibilité aux *stimuli* doit faire installer le malade au calme, en chambre individuelle, dans une pièce peu éclairée. Les soins et manipulations doivent être limités, groupés, effectués doucement. L'alimentation et les apports hydriques par voie orale seront interdits. Les apports hydro-électrolytiques et nutritionnels sont assurés initialement par une voie veineuse puis, dès que la sédation est assurée, par une sonde gastrique. L'apport calorique est de 2000 à 3000 calories/jour avec 150 à 200 g/jour de protides. L'hydratation doit être suffisante pour éviter les complications rénales. L'élimination urinaire est assurée par un sondage vésical.

5.2.3. Indications thérapeutiques

Schématiquement le traitement repose : Ig spécifique antitoxinique (de préférence humaine, cf. supra), antibiothérapie (métronidazole), myorelaxant (cf. infra), traitement de la porte d'entrée et vaccination antitétanique, associées aux mesures adjuvantes.

Tétanos du groupe I. Score de Dakar 0-1

Le traitement fait appel au diazépam. Dès que sa posologie dépasse 4 mg/kg/jour, il faut envisager une trachéotomie et une ventilation contrôlée. Le baclofène peut également être utilisé ; s'il est à l'origine d'une dépression respiratoire, le flumazénil est indiqué. En cas de résistance au traitement par le baclofène, il faut envisager les thérapeutiques du groupe II.

Tétanos du groupe II. Score de Dakar 2-3

Ils sont traités par le diazépam, systématiquement associé à la trachéotomie avec ventilation contrôlée. La curarisation peut être indiquée.

Tétanos du groupe III. Score de Dakar 4-6

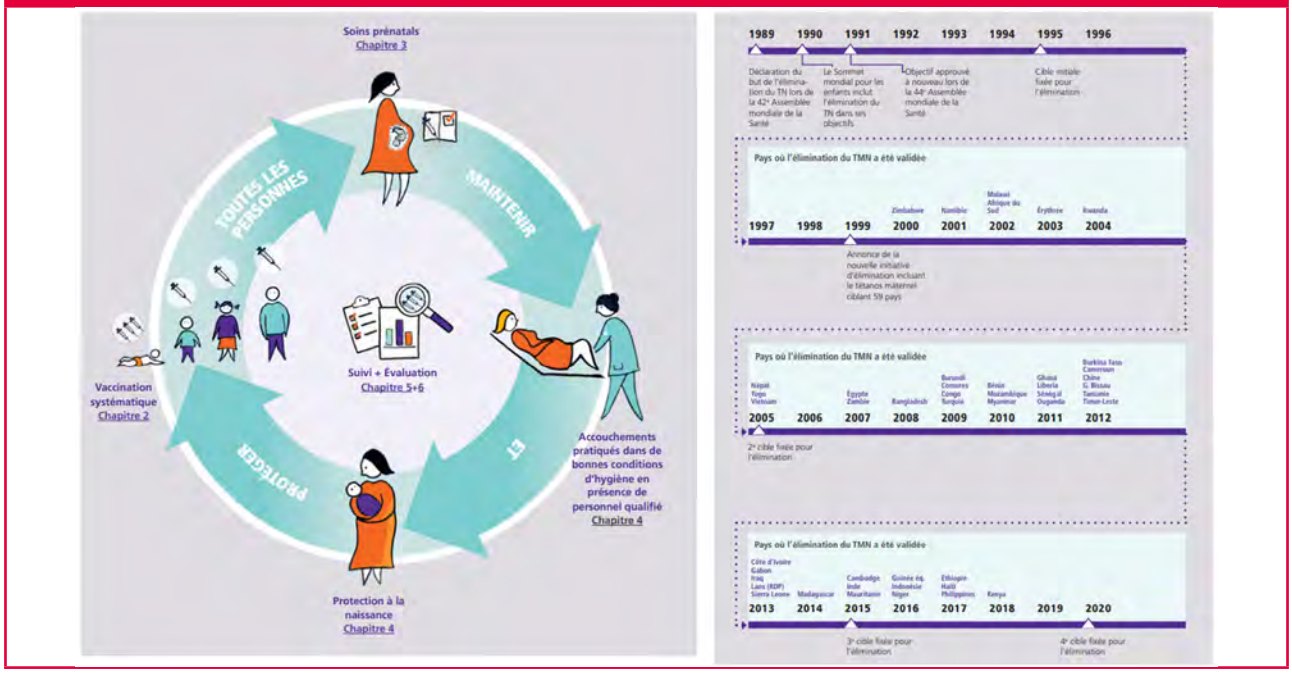
Ils justifient le recours au diazépam associé aux curarisants, avec trachéotomie et ventilation contrôlée. Quel que soit le groupe, la survenue de manifestations liées au syndrome dysautonomique justifie le recours à des traitements adaptés. La durée du traitement sédatif et myorelaxant est de 2 à 3 semaines, période à l'issue de laquelle on peut effectuer un sevrage progressif sur 2 semaines, guidé par l'évolution clinique. Après cette longue période de réanimation, il faut envisager une véritable réadaptation fonctionnelle du malade.

6. Prévention

6.1. Mesures d'hygiène

Notamment d'asepsie/antisepsie lors de soins médicaux et d'accouchements (figure 1).

Figure 1. Élimination du tétanos maternel et néonatal et maintien des activités de lutte



6.2. Vaccination (figure 1)

Elle est assurée par l'anatoxine tétanique, seule ou associée à d'autres composantes vaccinales (poliomyélite, diphtérie, coqueluche) (voir le chapitre « Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie »).

L'OMS recommande une protection contre le tétanos à vie pour tous en maintenant une forte couverture vaccinale par 6 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique (provaccination en 3 doses entre 6 semaines et 6 mois puis 3 doses de rappel à 12-23 mois, 4-7 ans et 9-15 ans). Les calendriers nationaux de vaccination devraient promouvoir la couverture vaccinale élargie aux femmes enceintes (protégeant la mère et le bébé contre le tétanos néonatal par transfert passif transplacentaire d'anticorps antitaniques maternels) et aux séniors.

La vaccination interrompue doit être complétée par les injections manquantes. La vaccination antitétanique ou son rattrapage en cas d'injections manquantes chez les migrants est abordée au chapitre « Prévention et prise en charge des infections chez les migrants ».

6.3. Immunisation en cas de plaie ou de blessure

Elle est rappelée dans le tableau 4.

Tableau 4. Rappel de la conduite à tenir vis-à-vis de l'immunisation contre le tétanos en cas de plaie ou blessure		
Type de blessure	**Personne à jour de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur***	**Personne non à jour**
Mineure, propre	Pas d'injection Préciser la date du prochain rappel	Administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique*** Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel***
Majeure** ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique	Pas d'injection Préciser la date du prochain rappel	Dans un bras, immunoglobuline tétanique humaine 250 UI. Dans l'autre bras, administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique*** Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel***

* Âge < 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de 20 ans. Âge > 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de 10 ans.
** Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.
*** Outre la prévention immédiate du tétanos, l'administration d'anatoxine tétanique doit s'inscrire dans une optique de mise à jour du statut vaccinal de la personne concernée. Ainsi l'utilisation d'un vaccin trivalent (dTP) voire tétravalent (dTcaP) devrait être préférée au vaccin monovalent. La personne vaccinée devra être informée de la nécessité éventuelle de compléter la mise à jour de ses vaccinations et de la date de son prochain rappel, en application des recommandations du calendrier vaccinal.

Actuellement dans les services d'urgences les personnels de santé ont recours à la consultation du carnet vaccinal ou à un interrogatoire pour connaitre les antécédents vaccinaux. Cependant peu de personnes se présentent avec un carnet vaccinal (2 à 12 % en France) et plusieurs études ont montré le manque de spécificité et de sensibilité des interrogatoires (82 % et 97 % respectivement selon une étude réalisée en Ile de France). Récemment de nouveaux tests de diagnostic rapide, les tétanos Quick Sticks, ont été commercialisés. Ils reposent sur le principe d'immunochromatographie et déterminent si le patient est protégé contre le tétanos en mesurant le taux sanguin d'anticorps. Ces tests sont une alternative à l'interrogatoire en permettant un diagnostic du statut antitétanique avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité, 82 % et 97 %. Leur prix représente un coût certain pour les services d'urgences. Cependant leurs capacités discriminantes pourraient être à l'origine d'un meilleur diagnostic de l'immunité anti-tétanique et donc d'une diminution des cas de tétanos dus à une mauvaise prise en charge prophylactique aux urgences (notamment dans les pays du Sud où l'incidence de tétanos est plus élevée). L'administration de vaccins et de gammaglobulines en meilleure adéquation avec le statut vaccinal du patient pourrait entraîner une réduction des coûts hospitaliers engendrés par des injections inutiles.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.statista.com/statistics/1121381/tetanus-cases-worldwide-by-region

https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/tetanos-en-france-donnees-epidemiologiques-2020

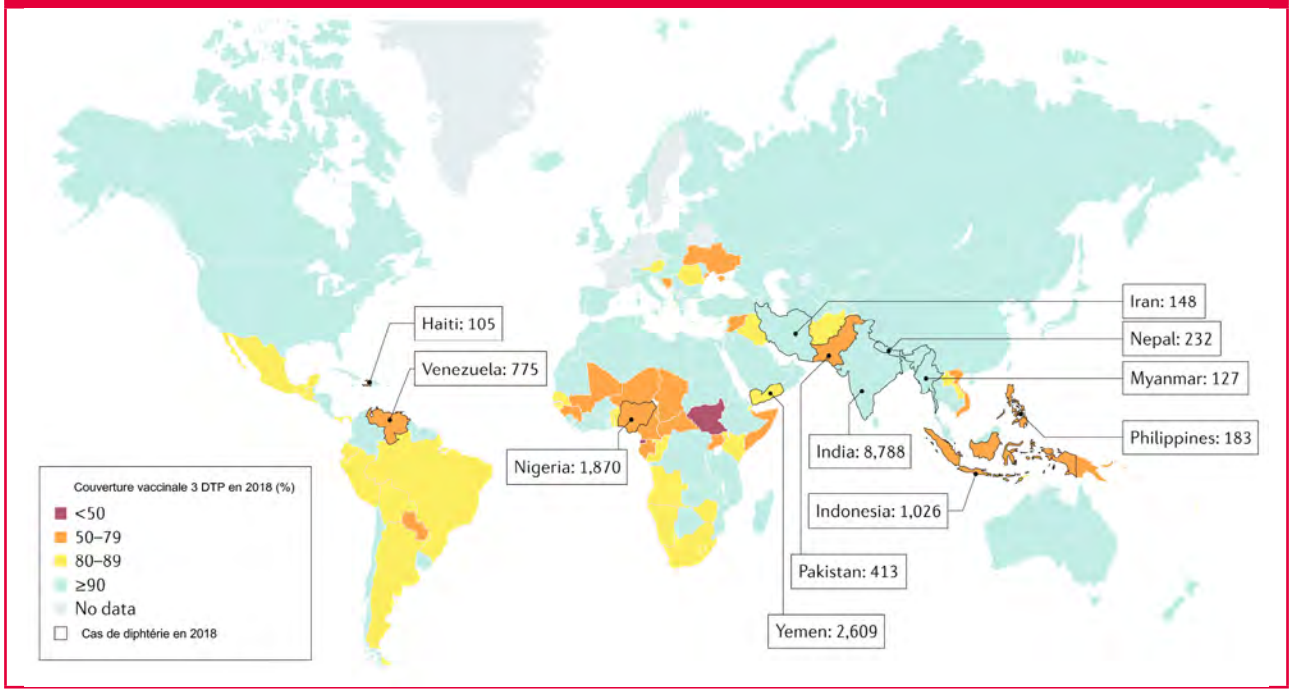
Diphtérie

La diphtérie est une infection bactérienne cosmopolite due à des bacilles Gram positif aérobies du complexe *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*). Les souches exprimant le gène de l'exotoxine diphtérique sont responsables de manifestations toxiniques graves, cardiaques et neurologiques. La vaccination a fait régresser la diphtérie qui n'est cependant ni éliminée ni éradiquée dans les pays tropicaux.

1. Épidémiologie

- Dans les pays du Nord, les cas et les épidémies surviennent surtout en saison froide alors qu'en zone tropicale ils sont observés durant toute l'année.
- Depuis la grave épidémie survenue dans l'ex-URSS au cours des années 90, le risque épidémique reste élevé au Tadjikistan, en Ouzbékistan, au Turkménistan, en Arménie, dans les pays baltes, en Moldavie, en Ukraine et en Russie. Les pays où l'endémie persiste sont ceux où la couverture vaccinale est insuffisante (figure 1 et tableau 4).
- Plus récemment, des épidémies ont été observées en Inde, au Nigéria et dans les camps de réfugiés au Bangladesh, en Haïti, au Vénézuela et au Yemen.
- Dans les pays à resssources limitées, la diphtérie n'est plus une cause principale de mortalité infantile depuis l'introduction de la vaccination dans les programmes élargis de vaccination (PEV) depuis les années 70 puis les programmes nationaux de vaccination depuis 2019. Il persiste cependant un risque d'épidémie chez les adultes non vaccinés. Les atteintes cutanées répétées sont fréquentes, immunisantes et elles représentent le principal réservoir de *C. diphteriae* dans les pays à ressources limitées.
- En 2018, l'OMS a rapporté plus de 16 000 cas au plan mondial. La sous déclaration des cas en Afrique, en Asie et au Moyen Orient est notoire.
- On assiste à un changement épidémiologique dans certains pays, notamment en Europe de l'Ouest, au Japon et au Brésil, marqué par l'apparition de cas autochtones liés à *C. ulcerans*. En Europe, d'après l'ECDC, entre 2013 et 2017, 223 cas de diphtérie ont été signalés dans l'UE/EEE, dont 131 cas dus à *C. diphtheriae*. En 2017 39 cas de diphtérie confirmée ont été signalés, 18 *C. diphtheriae* et 21 cas comme *C. ulcerans*. Le taux de notification global était inférieur à 0,01 pour 100 000 habitants. La Lettonie reste le seul État membre de l'UE où la transmission à *C. diphtheriae* se poursuit. La diphtérie causée par *C. ulcerans* a été signalée par cinq pays. Plus de la moitié de ces cas ont été signalés en France et en Allemagne. En France, après une période sans cas allant de 1989 à 2001, des cas sporadiques sont réapparus (figure 1). Sur la dernière décennie, ce sont majoritairement des cas importés ou localisés à Mayotte.
- Le réservoir est essentiellement humain, constitué par les porteurs asymptomatiques ou les malades. Les malades non traités restent contagieux durant 2 à 3 semaines. Le portage sain peut dépasser 6 mois.
- La transmission se fait de personne à personne par les gouttelettes de salive à partir de malades ou à partir des porteurs asymptomatiques. La transmission par les objets, la poussière et le lait est accessoire. La transmission peut également se produire à partir de lésions cutanées renfermant la bactérie.
- Les portes d'entrée sont respiratoire ou cutanée.

Figure 1. Couverture vaccinale globale par 3 doses de DTP et nombre de cas de diphtérie rapportée en 2018 (> 50 cas) (tiré de Sharma et al. Nat Rev Dis Primers. 2019)



2. Physiopathologie

- Les corynebactéries sont responsables d'infections des voies aériennes supérieures (VAS) mais aussi d'infections graves localisées ou consécutives aux bactériémies (endocardites, ostéo-arthrites).
- Lorsqu'un bactériophage spécifique apporte le gène de l'exotoxine s'intégrant au génome de *C. diphtheriae* (*C. diphtheriæ* dite *tox+*), plus rarement de *C. pseudotuberculosis* et *C. ulcerans*, la production de celle-ci entraîne localement des lésions des cellules épithéliales et la formation de fausses membranes, amas de leucocytes, de fibrine et de débris cellulaires. En diffusant dans la circulation, la toxine provoque des lésions à distance : myocardite, démyélinisation responsable de névrites, plus rarement thrombopénie ou nécrose tubulaire aiguë se manifestant par une protéinurie.
- Une fois fixée sur les tissus, la toxine n'est plus détruite par les antitoxines : la sérothérapie antidiphtérique doit donc être la plus précoce possible afin de neutraliser la toxine circulante et d'empêcher la progression de la maladie.
- L'angine diphtérique se complique d'atteintes toxiniques quand les souches *tox+* sont en cause mais les isolats dépourvus du gène de la toxine sont de plus en plus nombreux depuis la généralisation de la vaccination antidiphtérique. La vaccination ne protège que contre les manifestations toxiniques de la bactérie mais pas contre son propre pouvoir pathogène de créer des fausses membranes ou de diffuser dans l'organisme. C'est ainsi que sont décrites des angines, des laryngites et des ulcérations cutanées recouvertes de fausses membranes dues à des isolats dépourvus du gène de la toxine. Des septicémies, des endocardites et des arthrites sont plus rarement observées. Les souches de *C. ulcerans* possèdent par ailleurs une phospholipase responsable du pouvoir pathogène local intrinsèque de la bactérie.

3. Clinique

Les manifestations cliniques associent des signes loco-régionaux dus aux bactéries et des manifestations à distance dues à la toxine. La présentation clinique est fonction de la porte d'entrée de la bactérie.

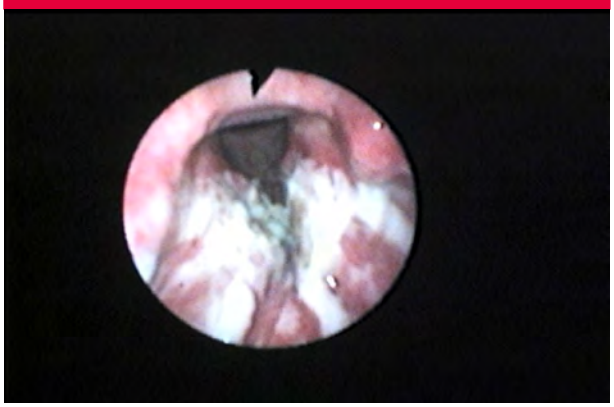
3.1. Diphtérie respiratoire

3.1.1. Angine diphtérique

- C'est la forme la plus fréquente.
- Après la pénétration des bactéries par voie respiratoire, suit une incubation durant habituellement 2 à 3 jours (inférieure à 10 jours).
- La maladie débute progressivement par une fièvre et une dysphagie. À la phase d'état, les fausses membranes blanches ou blanc jaunâtre, épaisses et adhérentes (saignement provoqué par leur grattage) recouvrent le pharynx et les amygdales (photo 1). Elles sont bilatérales et s'étendent à la luette (ce qui différencie la diphtérie de la mononucléose infectieuse), vers le haut dans les fosses nasales, alors responsables du coryza diphtérique, vers le bas sur le larynx, responsables de la diphtérie laryngée ou croup (photo 2). Il existe des adénopathies sous angulo-maxillaires bilatérales, un œdème cervical et une odeur de l'haleine caractéristique.

Photo 1. Fausses membranes diphtériques

Photo 2. Croup (diphtérie laryngée)



- Les fausses membranes deviennent ensuite grisâtres ou verdâtres, voire noirâtres et d'allure nécrotique.
- L'angine diphtérique peut être simplement érythémateuse si elle est vue précocement lors d'une épidémie ou érythémato-pultacée : le diagnostic est alors impossible en l'absence de prélèvements microbiologiques. Une surveillance clinique est indispensable à la recherche de fausses membranes, de leur extension et de manifestations toxiniques.
- A l'inverse, l'angine peut d'emblée être grave : angine diphtérique maligne accompagnée d'un syndrome toxique (pâleur, tachycardie, coma) et d'un volumineux œdème cervical (photo 3). Sans traitement, le décès survient en 6 à 10 jours.

Photo 3. Œdème cervical au cours d'une diphtérie maligne (CDC)

3.1.2. Diphtérie laryngée

Le croup se traduit initialement par une dysphonie avec toux et voix rauques puis la voix s'éteint puis la toux s'éteint. Le risque majeur est la dyspnée imposant une trachéotomie en urgence. Parallèlement, les signes généraux augmentent de même que le volume des adénopathies cervicales.

3.1.3. Diphtérie nasale antérieure

Elle ressemble à un simple rhume avec un écoulement muco-purulent parfois sanguinolent. Des fausses membranes peuvent se développer sur la cloison nasale. La production et la diffusion de la toxine sont faibles, l'évolution est donc rapidement favorable sous traitement par antitoxine et antibiotique.

3.2. Atteintes périphériques dues à la toxine

3.2.1. Atteinte myocardique

La myocardite est précoce, survenant dans les 15 premiers jours dans au moins 10 à 20 % des cas. Elle se traduit par une insuffisance cardiaque, une dyspnée, une tachycardie sinusale, des malaises, une perte de connaissance liée à un trouble du rythme cardiaque ou par un collapsus. Les troubles du rythme (conduction ou excitabilité) sont dépistés par l'électrocardiogramme répété ou par électrocardioscopie permanente.

3.2.2. Atteinte neurologique

- Est proportionnelle à la gravité des signes initiaux et inversement proportionnelle au degré d'immunisation du patient.
- Elle peut survenir précocement sous la forme de paralysies vélo-palatines (voix nasonnée, fausses routes) annonçant souvent des manifestations cardiaques.
- Plus tardivement, souvent avant le cinquantième jour, sont observées des paralysies des nerfs crâniens (surtout le IX, le X, le VII et les nerfs oculaires externes) ou des nerfs moteurs périphériques avec une atteinte initiale des groupes musculaires proximaux. Il existe un risque permanent d'atteinte des muscles respiratoires provoquant une détresse respiratoire aiguë et un risque augmenté de pneumonie.
- L'atteinte du système nerveux autonome se traduit par des hypotensions brutales.
- Des encéphalites et des hémiplégies d'origine embolique sont rarement observées.

3.2.3. Atteinte rénale

Due à la toxine, elle se manifeste par une inflammation interstitielle avec des lésions réversibles des tubules rénaux responsables d'une protéinurie et parfois d'une insuffisance rénale.

3.3. Diphtérie cutanée

- Elle peut être primitive ou consécutive à la surinfection d'un d'impétigo. L'association avec d'autres bactéries, telles que les streptocoques du groupe A et/ou des staphylocoques dorés, peut masquer le rôle de *C. diphtheriae*. La diphtérie cutanée est également associée de manière non exceptionnelle à d'autres pathogènes telles les leishmanies. Les souches peuvent être tox+ ou tox-.
- Le début est marqué par une vésicule ou une pustule puis un ulcère chronique recouvert de fausses membranes. La lésion est initialement douloureuse puis indolore au stade des fausses membranes (photo 4).
- Les lésions multiples sont moins fréquentes.
- Les complications toxiniques sont identiques à celles observées au cours de l'angine diphtérique pour les souches tox+ mais avec une bien moins grande fréquence.
- Ces lésions sont la source de diffusion de bactéries ; à partir de cette atteinte cutanée une transmission orale est possible avec un risque d'angine diphtérique.
- Dans les pays à ressouces limitées, la fréquence des localisations cutanées permet de maintenir une immunité naturelle dans la population vaccinée ou non.
- Les fausses membranes peuvent également se localiser au niveau des conjonctives oculaires, du conduit auditif externe ou de la muqueuse génitale.

Photo 4. Diphtérie cutanée

3.4. Infections à *Corynebacterium ulcerans*

- De plus en plus fréquentes, ce sont des zoonoses dont le point de départ est souvent un contact avec des bovins, avec une lésion cutanéo-muqueuse du chien (photo 5) ou du chat ou l'ingestion de lait. Des souches de *C. ulcerans* sont isolées chez des animaux apparemment sains.
- La recherche de la source de contamination est alors indispensable pour éviter d'autres cas.
- Les manifestions toxiniques sont identiques à celles provoquées par *C. diphtheriæ* ; la quasi homologie du gène de la toxine des 2 espèces permet une protection vaccinale croisée par le vaccin.

Photo 5. Lésion du museau due à *C. ulcerans* chez un chien

4. Diagnostic

4.1. Critères diagnostiques de l'OMS (tableau 1)

Tableau 1. Définitions des cas de diphtérie proposées par l'OMS	
Cas suspect	Naso-pharyngite, amygdalite ou laryngite pseudo-membraneuse
Cas probable	Cas suspect associé en plus à au moins l'un des éléments suivants : - contact récent avec un cas confirmé (< 2 semaines), épidémie de diphtérie dans la zone géographique considérée ; - stridor ; - œdème du cou ; - insuffisance rénale ; - pétéchies ; - choc toxinique ; - paralysie motrice ou myocardite dans les 6 semaines suivantes ; - décès.
Cas confirmé	Cas probable avec isolement, en plus, d'une souche de *C. diphtheriae* toxinogène à partir d'un site habituel de la maladie ou augmentation d'au moins 4 dilutions du titre d'anticorps antidiphtériques en l'absence de vaccination.
Les infections en rapport avec des souches non toxinogènes sont donc exclues de ces définitions	

4.2. Diagnostic différentiel

- L'angine, dans ses formes de début ou atypique, fait discuter la mononucléose infectieuse, l'angine à streptocoque, l'angine de Vincent, l'épiglottite, les abcès amygdaliens, une agranulocytose.
- L'œdème cervical peut être confondu avec les oreillons.
- Les formes cutanées sont souvent méconnues ou confondues avec des blessures traumatiques, des ulcérations au cours des maladies par inoculation. La présence de fausses membranes est évocatrice de diphtérie cutanée (voir le chapitre « Infections par inoculation, morsures (hors rage et envenimations) »).

4.3. Diagnostic biologique

4.3.1. Examens non spécifiques

- Il existe habituellement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles associée à un syndrome inflammatoire et parfois à une thrombopénie.

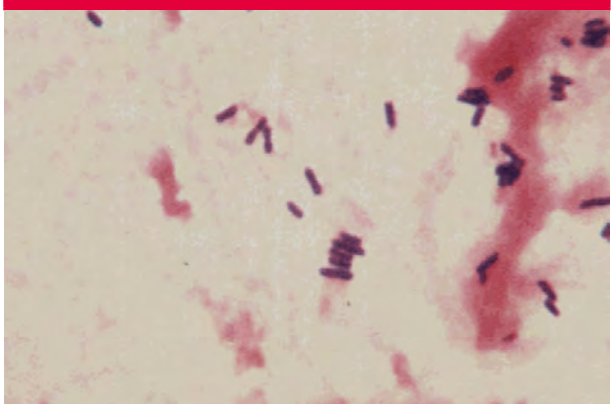
- En cas d'atteinte rénale, on observe une élévation de l'urée sanguine et de la créatininémie ainsi que des anomalies du sédiment urinaire.

4.3.2. Examens microbiologiques

- Le diagnostic microbiologique permet de préciser l'espèce en cause, la production ou non de toxine et de mettre en place les mesures de santé publique qui s'imposent, différentes selon qu'il s'agisse de *C. diphtheriae* ou de *C. ulcerans*.
- Le diagnostic de certitude repose sur l'isolement de la bactérie à partir d'un prélèvement nasal, pharyngé ou cutané selon la porte d'entrée.
- Le prélèvement d'une fausse membrane, s'il est possible, doit être effectué.
- En cas d'atteinte cutanée, un prélèvement pharyngé est systématique, en raison des implications de santé publique qu'un résultat positif impose.
- Le laboratoire de microbiologie doit être prévenu de la suspicion diagnostique afin de mettre en œuvre les techniques adaptées comprenant des milieux de culture spéciaux à la tellurite (photo 6).
- L'examen direct met en évidence des bacilles Gram positif polymorphes, de petite taille, disposés en palissade (photo 7). *C. diphtheriae* doit être différencié des corynébactéries saprophytes du naso-pharynx par la culture.

Photo 6. Colonies de *C. diphtheriæ* sur milieu de Tindsdall

Photo 7. *C. diphtheriae* à l'examen direct



- La recherche en urgence du pouvoir toxinogène est indispensable (il peut exister des fausses membranes en l'absence de toxine). Les techniques actuellement utilisées sont la recherche du gène de la toxine par amplification génique ou PCR (méthode de référence), par ELISA ou par immunodiffusion sur gélose lors du test d'Elek nécessitant de disposer d'antitoxine (figure 2).

Figure 2. Test d'Elek (remplacé par la biologie moléculaire)
Test d'immuno-précipitation pour identification des souches toxinogènes de *C. diphteriae*
(Hedia Arous, Bactériologie, hématologie, biologie)

- L'étude des caractères biochimiques permet de différencier 3 biotypes de *C. diphtheriæ* : mitis, gravis et belfanti. Les infections les plus graves sont dues au biotype gravis mais la relation entre biotype et gravité est inconstante.
- La présence d'autres bactéries pathogènes tel le streptocoque du groupe A ne doit pas faire renoncer à la recherche du bacille diphtérique.
- L'antibiogramme est systématique en raison des baisses de sensibilité aux antibiotiques de certains isolats de *C. diphtheriae*. Le nombre croissant de souches résistantes à la pénicilline impose le passage à l'amoxicilline en traitement de première intention. Il peut exister des souches résistantes aux macrolides, à la rifampicine.
- Le dosage des anticorps antitoxine diphtérique n'a un intérêt diagnostique que chez les patients non vaccinés (tableau 1), pour évaluer leur degré de protection. La sérologie permet d'évaluer l'état immunitaire des populations.

5. Traitement

- Il s'agit d'une urgence thérapeutique pour le patient mais également en terme de Santé Publique afin d'éviter la propagation de la bactérie dans la population.
- Les autorités sanitaires locorégionales et nationales doivent être immédiatement averties afin de mettre en place les mesures de prévention de l'extension de la maladie (vaccination de masse).

5.1. Prise en charge du patient

Il doit être hospitalisé et isolé en cas d'atteinte respiratoire Deux prélèvements négatifs à 24 h d'intervalle, à la fin du traitement antibiotique, sont nécessaires pour lever cet isolement de type respiratoire.

5.1.1. Traitement symptomatique

Il dépend de la gravité des signes cliniques : intubation ou trachéotomie en cas d'obstruction des voies aériennes par des fausses membranes ou d'atteinte des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital, traitement digitalo-diurétique en cas d'insuffisance cardiaque, antiarythmiques, sonde d'entraînement électrosystolique en cas de trouble de la conduction. La corticothérapie n'est utile qu'au cours de la dyspnée du croup, elle n'apporte pas de bénéfice en cas d'atteinte cardiaque ou neurologique.

5.1.2. Traitement étiologique

Il comporte 3 volets : antibiothérapie, immunisation passive et active.

Antibiothérapie

- Elle est systématique. Elle n'a aucun effet sur les lésions toxiniques mais elle interrompt le portage, donc la contagiosité, en moins de 48 heures et limite ainsi la diffusion interhumaine de la maladie.
- Le choix des antibiotiques est fonction de leur disponibilité dans le pays et de la sensibilité des souches isolées par la culture.
- Le traitement classique repose initialement sur des antibiotiques injectables, le patient ne pouvant pas déglutir :
  - pénicilline procaïne IM : 50 000 U/kg/j chez l'enfant et 1,2 MU chez l'adulte adulte en 2 fois/j ;
  - ou spiramycine IV : 9 MUI/j chez l'adulte et 150 000 UI/j chez l'enfant en 3 prises.
- Dès que le patient peut déglutir : relais *per os*.
- La durée du traitement et de 14 jours. L'azithromycine, à la dose de 500 mg/j, permet un traitement relais *per os* de 3 jours.
- Il est préférable compte tenu des résistances bactériennes, d'utiliser l'amoxicilline IV puis per os dès que l'état du malade le permet à la dose de 3 g/j par jour chez l'adulte et de 100 mg/kg/j chez l'enfant, répartis en 3 prises/j durant 14 jours.

Sérothérapie

- Elle doit être la plus précoce possible afin de neutraliser la toxine circulante.
- Elle fait appel à du sérum de cheval hyperimmun par voie IM ou mieux IV (action plus rapide).
- Il existe un risque de choc anaphylactique par allergie au sérum de cheval nécessitant un test cutané ou oculaire (tableau 2) ou une injection test de 1/100 de la dose totale selon la technique de Besredka. Des ampoules d'épinéphrine (adrénaline) doivent être disponibles au cas où surviendrait un choc lors de la sérothérapie.

Tableau 2. Tests d'évaluation de l'hypersensibilité au sérum antidiphtérique	
Test cutané	- IDR de 0,1 mL (0,05 mL au 1/1 000 si antécédent d'allergie au sérum de cheval) de dilution saline au 1/100 d'antitoxine - Positif si anneau de 1 cm ou plus en 20 minutes. Injection d'épinéphrine en cas de réaction sévère
Oculaire	- Instillation d'1/10 d'antitoxine en dilution saline dans un œil et test comparatif par solution saline dans l'autre œil - Positif si conjonctivite et larmoiement en 20 minutes (instillation d'épinéphrine en cas de réaction oculaire sévère)
- **Test négatif : injection du sérum antidiphtérique à pleine dose** - **Test positif : désensibilisation***	

*Protocole de désensibilisation recommandé par le HCSP (PHE (UK) et CDC (USA)) comporte 13 injections par voie IV d'antitoxines diphtériques (chacune des injections étant séparées de 30 mn)

- Les doses dépendent du site de la diphtérie, de l'importance des fausses membranes et des délais entre le début des symptômes et le traitement (tableau 3). Une dose unique est généralement suffisante.
- L'obtention du sérum antidiphtérique est souvent difficile, peu de laboratoires à travers le monde en assurent la production. Il faut donc se référer aux recommandations nationales.

Modalités d'administration

La voie préférentielle d'administration des antitoxines diphtériques est la voie IV, notamment pour les formes graves. La voie IM peut être utilisée pour les formes peu sévères (cutanées). La dose totale d'antitoxines diphtériques doit être diluée dans 250 à 500 mL de sérum salé et perfusée sur 2 à 4 heures. Il est recommandé de réchauffer le produit à 32- 34° avant la perfusion. La dose totale doit être administrée en une fois (en dehors de la désensibilisation). Il est recommandé de ne pas administrer de dose additionnelle dans les jours suivants.

On recommande l'utilisation du protocole de désensibilisation proposé par PHE et le CDC comportant 13 injections par voie IV d'antitoxines diphtériques (chacune des injections étant séparées de 30 mn.

Tableau 3. Schéma thérapeutique de la diphtérie recommandé par l'OMS

Type de diphtérie	Dose de sérum antidiphtérique (UI)	Voie d'administration
Atteinte nasale	10 000 à 20 000	IM
Atteinte amygdalienne	15 000 à 25 000	IM ou IV
Atteinte pharyngo-laryngée	20 000 à 40 000	IM ou IV
Atteinte cutanée	20 000 à 40 000	IM
Atteinte plus complexe	40 000 à 60 000	IV
Diphtérie sévère*	40 000 à 100 000	IV ou IV et IM

* Membranes extensives, œdème important
IM : par voie intramusculaire ; IV : par voie intraveineuse

Vaccination antidiphtérique

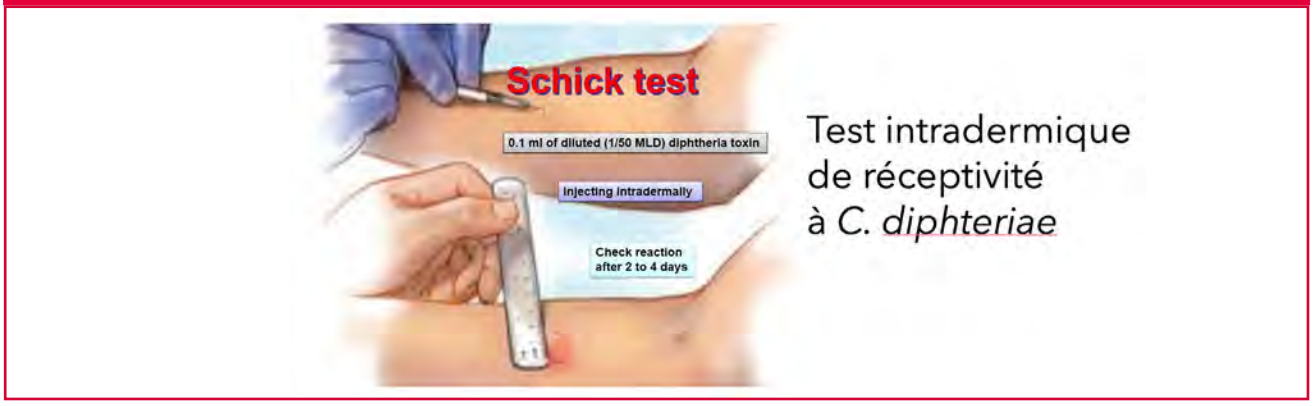
- Pratiquée à la phase de convalescence, elle est indispensable car la diphtérie est une maladie peu immunisante.
- Le schéma de revaccination est variable selon l'histoire vaccinale du patient.

5.2. Prise en charge de l'entourage du patient

- Les sujets contacts doivent être identifiés. Il s'agit de personnes vivant au domicile, d'amis ou de visites fréquentes au domicile, des relations intimes, des sujets travaillant dans la même classe ou la même pièce, du personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées, des passagers occupant des places voisines lors d'un voyage de plusieurs heures.

- Ils bénéficient des mesures suivantes :
  - surveillance à la recherche de signes de diphtérie durant une semaine ;
  - culture pharyngée à la recherche d'une corynébactérie du complexe. *C. diphtheriae* : en cas de culture positive le sujet devient un patient et une enquête dans son entourage devient nécessaire ;
  - antibioprophylaxie en attendant les résultats du prélèvement de gorge, quelque soit le statut vaccinal, en utilisant les antibiotiques suscités aux mêmes posologies durant une durée réduite de 7 à 10 jours ;
  - ou 1 injection IM de benzathine pénicilline (600 000 U chez l'enfant et 1,2 M chez l'adulte) ;
  - vaccination ou revaccination selon le statut vaccinal.
- Le niveau d'immunité post-vaccinale pouvait être évalué par le test de Schick (figure 3) mais ne serait plus disponible (comparaison d'une injection intradermique de 0,2 mL d'un filtrat de culture de *C. diphteriae* et d'une dose test identique de filtrat inactivé par la chaleur). L'absence de réaction après 24 à 48 heures puis entre le 5e et le 7e jour témoigne d'une bonne immunité antidiphtérique.

Figure 3. Test de Schick de 1913 (Universe 84a)



- La recherche d'animaux contacts en cas d'isolement de *C. ulcerans* afin de les prélever et de discuter leur traitement ou leur abattage ne se fait plus.

6. Évolution. Pronostic

- Au cours de la diphtérie respiratoire sans traitement par l'antitoxine, le taux de létalité est de 30 à 50 % ; avec l'utilisation d'antitoxine il est de 5 à 10 %.
- La réduction de la mortalité est nette si le traitement spécifique est institué dés les 2 à 3 premiers jours de la maladie.
- Chez les sujets vaccinés, la diphtérie est atténuée et habituellement bénigne.
- En l'absence de vaccination les enfants et les adultes peuvent contracter plusieurs fois la diphtérie.
- Les atteintes respiratoires et nerveuses guérissent sans séquelles alors que l'insuffisance cardiaque peut persister.

7. Prévention vaccinale

- Elle repose sur la vaccination soit dans le cadre de vaccinations de masse en cas d'épidémie soit dans le cadre des programmes nationaux de vaccination.
- Depuis la création du PEV par l'OMS en 1974, l'anatoxine diphtérique est associée aux valences tétanos et coqueluche (vaccin DTP) pour la vaccination des enfants dans ce cadre.
- Il existe deux types de vaccin antidiphtérique : un vaccin pédiatrique (D) très immunisant mais souvent responsable de réactions fébriles et un vaccin moins concentré (d) mieux toléré chez les sujets déjà immunisés, utilisé chez le grand enfant et l'adulte.

- Les schémas vaccinaux varient selon les calendriers vaccinaux de chaque pays mais le protocole de primovaccination du PEV comporte au minimum l'injection de DTP à l'âge de 6-8 semaines puis à 3 et 4 mois et si possible une 4e dose 6 à 12 mois plus tard. L'immunité induite par cette primovaccination est d'environ 10 ans. Des rappels avec le vaccin antidiphtérique adsorbé (dTP) sont de plus en plus souvent proposés dans tous les schémas vaccinaux avec des vaccinations complémentaires à 6 ans, 11 ans, à 25 ans puis tous les 20 ans.
- Chez les voyageurs se rendant dans un pays où la diphtérie est endémique (tableau 4) et non régulièrement vaccinés, un rappel de vaccin (dTP ou dTcaP) est recommandé avant le départ.

Tableau 4. Pays où la diphtérie serait encore endémique (d'après CDC Yellowbook)

Afrique	Algérie, Angola, Egypte, Erythrée, Ethiopie, Guinée, Niger, Soudan, Zambie et autres pays sub-sahariens
Amériques	Bolivie, Brésil, Colombie, Rép. Dominicaine, Equateur, Haiti, Paraguay, Venezuela
Asie Pacifique Sud	Bangladesh, Bhoutan, Myanmar, Cambodge, Chine, Inde, Indonésie, Laos, Malaisie, Mongolie, Népal, Pakistan, Papouasie-Nouvelle Guinée, Philippines, Thaïlande, Vietnam
Moyen Orient	Afghanistan, Iran, Irak, Arabie Saoudite, Syrie, Turquie, Yemen
Europe	Albanie, Arménie, Azerbaïdjan, Biélorussie, Estonie, Géorgie, Kazakhstan, Kirghistan, Lettonie, Lituanie, Moldavie, Russie, Tadjikistan, Turkménistan, Ukraine

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Conduite à tenir devant l'apparition d'un cas de diphtérie. Rapport d'experts. Mars 2011 :
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215
https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=756

Diphtérie OMS :
https://www.who.int/fr/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-diphtheria

Vaccin contre la diphtérie OMS :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258683/WER9231-417-435.pdf?sequence=1&isAllowed=y

CDC : risque de diphtérie chez les voyageurs :
https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/diphtheria

Coqueluche

La coqueluche est due à des bacilles Gram négatif aérobie strict, principalement *Bordetella pertusis*, accessoirement *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica*, touchant exclusivement l'homme, responsables d'une toux et d'une dyspnée prolongées pouvant être graves chez les nourrissons de moins de 6 mois, n'ayant pas reçu les deux premières doses vaccinales. L'immunité naturelle, comme l'immunité post-vaccinale sont de courte durée.

1. Épidémiologie

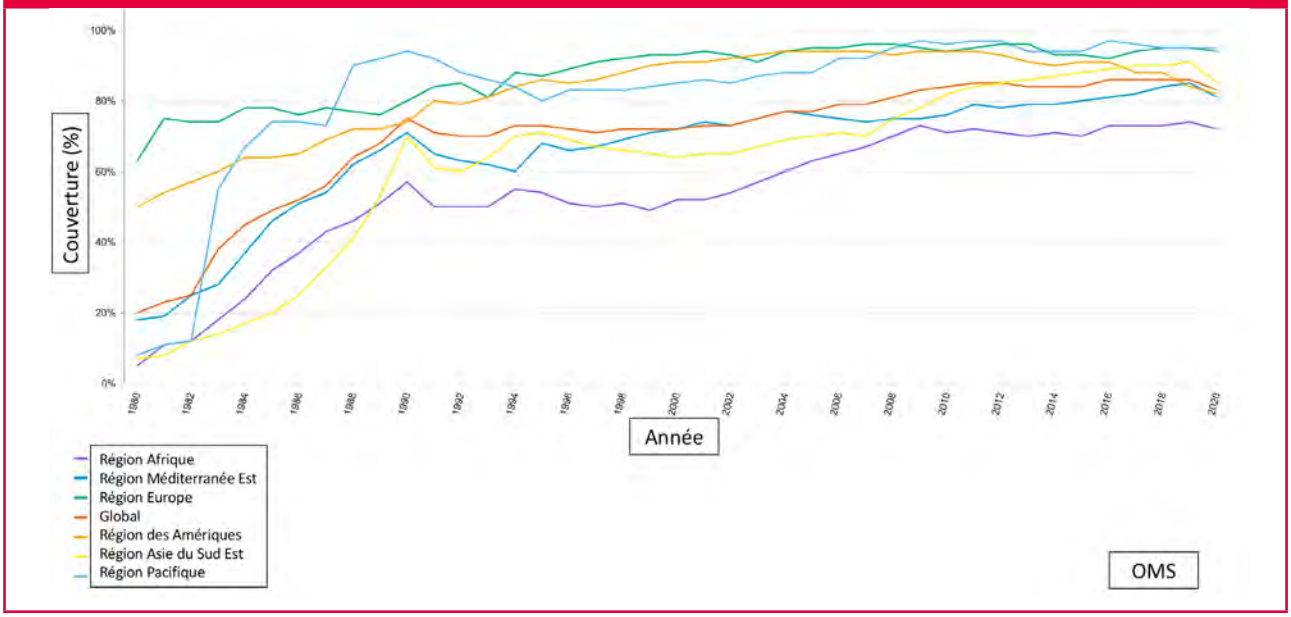
La maladie est endémique dans tous les pays, son incidence est fonction du taux de couverture vaccinale. Des cas secondaires familiaux et des épidémies localisées sont observées dans les pays où cette couverture est faible. Selon l'OMS, 145 486 cas ont été déclarés en 2019, ce bilan est largement sous-estimé puisqu'en 2014, le nombre de cas de coqueluche dans le monde est estimé à 24 millions chez les enfants de moins de 5 ans dont 160 700 décès, essentiellement dans les pays en voie de développement. Grâce à la vaccination, le nombre de cas de coqueluche a considérablement régressé au niveau mondial, mais cette maladie strictement humaine n'est pas éradiquée (figure 1).

Le réservoir des bactéries est le nez, la gorge et la bouche de malades ou de personnes présentant une infection asymptomatique. Il ne semble pas y avoir de « porteurs sains ». La transmission interhumaine se fait par voie aérienne via les gouttelettes infectées émises au cours de la toux ou d'éternuements. Durant sa phase catarrhale initiale la coqueluche est extrêmement contagieuse, une personne atteinte contamine 15 à 17 personnes en moyenne, le taux de cas secondaires pouvant atteindre 90 % chez les contacts familiaux non immuns.

Les groupes à risque principaux sont les nourrissons non encore vaccinés dans le cadre des Programmes nationaux de vaccination ou des anciens PEV. Ils ne sont pas protégés par les anticorps maternels car l'immunité naturelle après une coqueluche ne dure que 7 à 10 ans et l'immunité post-vaccinale seulement 4 à 12 ans. Contrairement à ce qui est observé au cours de la rougeole, le transfert d'anticorps maternels protégeant le nouveau-né de la coqueluche est faible ou nul. L'allaitement maternel n'assure pas non plus de protection contre la coqueluche.

La disparition rapide de la protection vaccinale explique que dans les pays où la couverture vaccinale est élevée (> 80 % des enfants vaccinés), le risque est la survenue de formes atténuées de coqueluche chez les grand enfants et les adultes. Ces formes sont bénignes, atypiques, persistantes et souvent méconnues mais elles assurent une transmission de la maladie aux nourrissons non vaccinés.

Figure 1. Evolution du taux de couverture vaccinale 3 Diphtérie Tétanos Coqueluche (DTC3) de 1980 à 2020 (OMS-UNICEF)



2. Physiopathologie

Les bactéries inhalées adhèrent aux cellules de la muqueuse respiratoire grâce à leur hémagglutinine filamenteuse, à leurs fimbriæ et à leurs pertactines. Elles sécrètent des toxines (toxine pertussique, cytotoxine trachéale, toxine adénylate-cyclase) détruisant les cellules ciliées, augmentant la production de mucus, permettant aux bactéries d'échapper au système immunitaire de l'hôte et entraînant une hyperlymphocytose sanguine. Les modifications des phénotypes des espèces de *B. pertussis* selon les conditions de l'environnement expliquent les variations d'expression de ces facteurs de virulence.

3. Clinique

Chez l'enfant non vacciné, après une incubation de 10 jours (7-21 jours) (du contage aux premières quintes) se succèdent 3 phases de symptômes. La première phase (ou stade catarrhal) est un coryza non spécifique durant 1 à 2 semaines, souvent méconnu. La période infectieuse va du début du coryza à 3 semaines après le début de la maladie (quintes). Fait notable : l'apyrexie est la règle, sauf surinfection.

La deuxième phase (ou stade paroxystique) est très évocatrice, marquée par des accès paroxystiques de toux durant 4-6 semaines. Les quintes (jusqu'à 10 secousses de toux consécutives) sont suivies par une reprise de l'inspiration caractéristique, difficile, profonde et sifflante (« chant du coq ») et d'expectoration de glaires (photo 1). Chez le jeune enfant, les quintes peuvent être suivies de cyanose, de convulsions et de vomissements favorisant la déshydratation. Des complications mécaniques émaillent cette période : hémorragies sous-conjonctivales (photo 2), ulcération du frein de la langue, obstruction des voies respiratoires par les glaires, prolapsus rectal.

La phase de convalescence est marquée par un espacement des quintes durant 3 à 5 semaines. Parfois la toux quinteuse dure plus longtemps ou récidive à l'occasion d'infections respiratoires intercurrentes.

Chez les nourrissons de moins de 6 mois, les manifestations de la coqueluche sont souvent atypiques avec des quintes mal tolérées responsables d'apnées avec cyanose, de bradycardies, voire d'arrêt cardio-respiratoire. La toux est associée à des vomissements et un refus alimentaire pouvant être à l'origine de déshydratation et de malnutrition. Ce cercle vicieux infection-malnutrition-infection menace la vie de l'enfant (voir le chapitre « PCIME »).

Chez l'adolescent et les adultes, la présentation clinique est moins sévère du fait d'une immunité résiduelle. La coqueluche doit être évoquée devant toute toux évoluant depuis plus de 7 jours sans cause évidente.

Photo 1. Coqueluche (OMS)

Photo 2. Hémorragie sous-conjonctivale

4. Diagnostic

Les diagnostics différentiels de la coqueluche sont chez l'enfant les corps étrangers respiratoires, les infections respiratoires virales dont la bronchiolite à VRS, à tous les âges la tuberculose pulmonaire et chez l'adulte le cancer pulmonaire.

Le diagnostic de la coqueluche est avant tout clinique et peut donc être porté à tous les niveaux de la pyramide sanitaire. Aux niveaux 1 et 2, il s'agit surtout d'évaluer les signes de gravité, de lutter contre la déshydratation

et la malnutrition, d'entreprendre le traitement de référence des infections respiratoires sévères et de décider d'un éventuel transfert.

Aux niveaux de référence, le prélèvement naso-pharyngé par écouvillonage naso-pharyngé ou aspiration sera à réaliser chez le patient symptomatique depuis moins de 21 jours ou chez l'individu contact d'un cas index symptomatique depuis plus de 21 jours. Il permettra de confirmer le diagnostic microbiologique en réalisant une PCR Bordetella, examen rapide et spécifique, moins influencé par l'antibiothérapie préalable, et qui reste l'examen de référence au diagnostic dores et déjà disponible dans les zones à ressources limitées.

L'alternative diagnostique est la culture sur milieux spécifiques (Bordet-Gengou ou Regan Lowe) à réaliser dans les 15 premiers jours de la maladie. Le résultat sera disponible en 5 à 7 jours.

La radiographie du thorax n'a d'intérêt qu'en cas de problème de diagnostic différentiel et de complications pulmonaires (voir le paragraphe 5).

L'hyperlymphocytose sanguine est évocatrice à la phase paroxystique, on retrouve également une thrombocytose chez le nourrisson.

5. Traitement. Évolution

L'antibiothérapie par macrolide (clarithromycine 15 mg/kg/j, 7 jours ; azithromycine 20 mg/kg/j, 3 jours) administrée le plus tôt possible dès la période initiale de coryza (inefficace après 3 semaines d'évolution de la maladie), réduit un peu la durée de la maladie et reste très utile pour limiter la transmission. En cas de contre-indication aux macrodides, le cotrimoxazole est recommandé.

L'hospitalisation doit être systématique pour les nourrissons âgés de moins de 3 mois (apnées primitives).Le traitement symptomatique est essentiel : suppression des facteurs favorisant les quintes, réhydratation, renutrition. Les antitussifs et les sédatifs ont peu d'effets sur les quintes et sont contre-indiqués chez le nourrisson. L'oxygénothérapie est utile dans les formes sévères et réduit la fréquence des apnées.

L'évolution de la coqueluche peut être émaillée de complications sévères :

- atelectasies par obstruction des voies respiratoires par les secrétions, dilatations des bronches séquellaires ;
- pneumonies communautaires ou nosocomiales de surinfection par d'autres bactéries (voir le chapitre « Infections respiratoires basses ») ;
- encéphalopathie due à l'hypoxie des apnées, à des hémorragies cérébrales ou à la toxine de B. pertussis.

6. Prévention

La prévention de la coqueluche associe plusieurs mesures :

- L'isolement des cas pour éviter les cas secondaires, est nécessaire pendant 3 semaines sans traitement ou 5 jours après antibiotique adapté, voire 3 jours après azithromycine.
- La recherche et la prise en charge des cas contacts, avec un traitement curatif s'ils sont symptomatiques ou un traitement prophylactique (identique au traitement curatif) pour tous les cas contacts proches enfants et adultes non ou mal vaccinés ou ceux dont la dernière vaccination date de plus de 5 ans. Pour les contacts occasionnels, l'antibioprophylaxie concernera uniquement les sujets à risque (nourrissons non ou mal vaccinés, femmes enceintes, personnes atteintes de maladies respiratoires chroniques, immunodéprimés et entourage de nourrissons de moins de 6 mois). La mise à jour du calendrier vaccinal doit également se faire chez les cas contacts en complément de l'antibioprophylaxie.
- La vaccination : les vaccins sont disponibles sous forme combinée. Ils sont soit à germes entiers, soit acellulaires, composés d'une ou plusieurs fractions antigéniques purifiées (anatoxine et adhésines) de *Bordetella pertussis*.

  La tolérance des vaccins acellulaires est nettement améliorée par rapport à celles des vaccins à germes entiers (moins de réactions locales, de fièvre et d'irritabilité, les effets indésirables plus rares comme les pleurs persistants, les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité ainsi que les convulsions fébriles sont également moins fréquents).

  L'efficacité vaccinale est de l'ordre de 85 %, meilleure pour les vaccins à germes entiers surtout en primovaccination.

La vaccination contre la coqueluche a été introduite dans le PEV OMS des pays à ressources limitées depuis 1974, en association avec les valences diphtérie et tétanos (DTC), cette vaccination est combinée avec le vaccin polio oral. L'OMS recommande la vaccination des enfants selon le schéma suivant : primovaccination en 3 doses, la première à l'âge de 6 semaines, la seconde entre 10 et 14 semaines et la troisième entre 14 et 18 semaines. une dose de rappel est recommandée entre 1 et 6 ans et aussi à l'adolescence.

Selon l'OMS, en 2020, 83 % des enfants du monde (113 millions) avaient reçu au moins 3 doses de vaccin contre la diphtérie-tétanos-coqueluche (figure 2). Un net recul de la vaccination des enfants a été constaté en raison de la pandémie COVID-19. Vingt-trois millions d'enfants n'ont pas reçu les vaccins de base en 2020 dans le cadre de leur suivi habituel, ce nombre est le plus élevé depuis 2009 et représente une hausse de 3,7 millions par rapport à 2019 (figure 3).

Le rappel dTcaP à l'adolescence et à l'âge adulte permet de prolonger l'immunité et de contrôler le réservoir susceptible de contaminer les nourrissons. En fonction des pays, deux stratégies sont adoptées, la stratégie du cocooning qui consiste à vacciner les parents et l'entourage proche des nourrissons de moins de 6 mois. L'efficacité de la stratégie du cocooning est de l'ordre de 50 %. L'autre approche pour protéger les nourrissons avant leur propre vaccination est la vaccination de la femme enceinte. Une immunisation passive par transfert in utéro des anticorps de la mère permet de protéger le bébé pendant ses premiers mois de vie. L'efficacité de cette mesure a été estimée à 90 %. Tous les pays ne recommandent pas encore la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse, en ce qui concerne la France, la vaccination des femmes enceintes est prévue dans les recommandations de 2022, comme cela est le cas à Mayotte.

Figure 2. Taux d'immunisation vaccinale (3 doses Diphtérie, Tétanos, Coqueluche) chez le moins de 1 an (%)

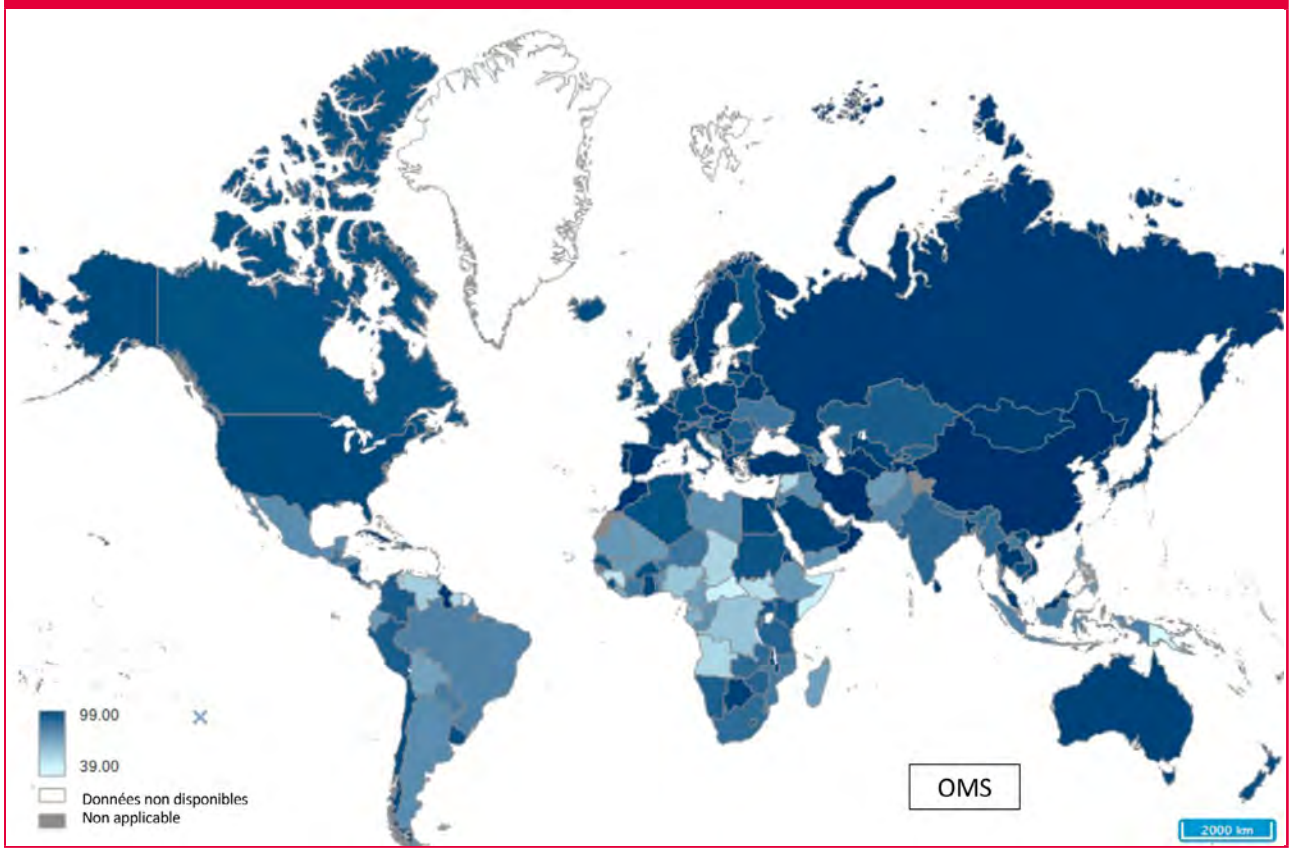


Figure 3. Pourcentage d'enfants non vaccinés, Régions OMS, 3 DTC, 1997-2020

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Coqueluche (OMS) :
https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1

Vaccination (OMS) :
http://www.who.int/gho/immunization/en/
https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/DTP.html?CODE=Global&ANTIGEN=DTPCV3

Fièvre typhoïde

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

De répartition ubiquitaire cette maladie bactérienne est présente dans tous les pays à ressources limitées avec un nombre de cas dans le monde estimé à 21 millions et une incidence annuelle > 100 cas /100,000 pour moins de 1 cas /100,000 dans les pays économiquement développés.

1.2. Transmission

Le réservoir est humain et les porteurs sains jouent un rôle majeur dans la dissémination de la maladie.

C'est une maladie du péril fécal. La transmission peut être directe interhumaine, mais le plus souvent indirecte à partir de l'eau ou d'aliments contaminés : coquillages, fruits de mer, légumes crus contaminés, aliments manipulés par un porteur de bactéries.

1.3. Agents infectieux

99,5 % des cas sont dus à *Salmonella enterica*. Le serovar S. Typhi (bacille d'Eberth) et Paratyphi A, B, C sont responsables de la fièvre typhoïde.

1.4. Facteurs de risque

L'hypochlorhydrie gastrique et la drépanocytose homozygote sont des facteurs de risque de contracter la maladie.

1.5. Mortalité

La mortalité est inférieure à 0.1/100.000 habitants/an dans les pays développés *versus* 5 et 10/100 000 habitants / an en Afrique et en Asie du Sud.

2. Physiopathologie

Après ingestion d'un inoculum de l'ordre de 10^6 bactéries, les salmonelles franchissent la muqueuse digestive et vont se multiplier dans les macrophages des ganglions lymphatiques mésentériques avant d'essaimer dans le sang via le canal thoracique. La phase d'incubation est de 7 à 21 jours suivie de la phase septicémique d'invasion.

L'acquisition d'une immunité T-dépendante va permettre l'activation des macrophages puis la négativation des hémocultures et la libération de l'endotoxine (LPS), correspondant à la phase d'état. Au cours de la phase septicémique, des germes peuvent ensemencer des foyers profonds à l'origine des « viscérotyphus » et des complications suppuratives tardives (ostéite, cholécystite…).

L'évolution naturelle de la maladie se déroule en trois phases durant classiquement une semaine (septénaire) : invasion, état, complications endotoxiniques.

3. Clinique

3.1. Fièvre d'allure isolée (phase d'invasion)

Tableau typique : ascension progressive de la fièvre, céphalée frontale, fixe, insomniante, épistaxis. Le pouls est dissocié, le reste de l'examen objective une fosse iliaque droite gargouillante, discrète splénomégalie.

Biologie :
- leucopénie, parfois thrombopénie ;
- VS peu élevée ;
- CRP augmentée de façon variable ;
- transaminases modérément élevées.

Le tableau peut être atypique :
- chez l'enfant : vomissements, évolution plus rapide sur deux jours, hyperleucocytose ;
- tableau de fièvre isolée, inexpliquée durant plus de 5 jours ;
- syndrome hémorragique : rare.

3.2. Fièvre en plateau à 40 °C associée à des signes de souffrance viscérale (phase d'état)

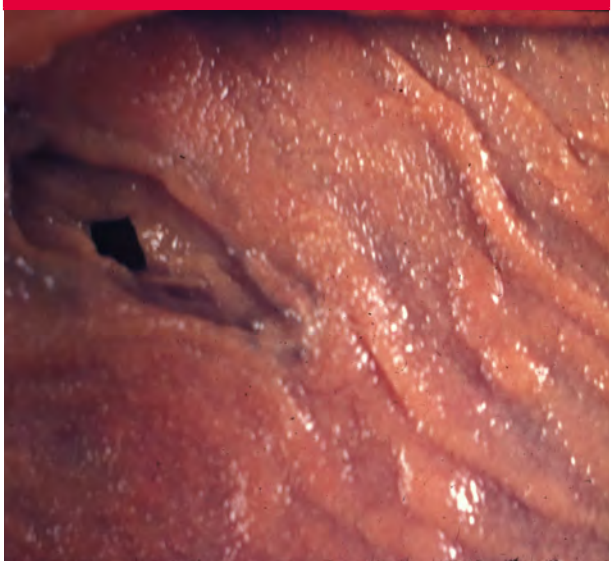
- Signes digestifs : diarrhée, typiquement ocre, fétide, « jus de melon » (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses ») ou au contraire constipation ;
- signes neurologiques : tuphos (prostation) ;
- signes cutanéo-muqueux : tâches rosées lenticulaires au niveau des flancs ou du thorax ; rare. «Angine» de Duguet : ulcération(s) indolore(s) sur les piliers antérieurs du voile du palais ;
- le pouls reste dissocié, la splénomégalie est franche.

3.3. Complications endotoxiniques

Les complications endotoxiniques sont annoncées par une tachycardie :

Un pouls qui s'accélère au cours d'une fièvre typhoïde doit évoquer une complication :
- digestive ++ : hémorragies, perforation (photo 1) : péritonite sthénique ou asthénique ;
- myocardite ;
- encéphalite : rare mais très grave.

Photo 1. Perforation iléale d'origine typhique (CFRMST)



4. Diagnostic

4.1. Phase d'invasion

Le diagnostic repose sur :
- la notion éventuelle d'un contage 7 à 21 jours avant le début de la fièvre ; parfois le patient signale un court épisode de diarrhée dans les 24 à 48 heures suivant le contage ;
- les hémocultures sont postives dans plus de 90 % des cas au cours du premier septénaire et demeurent à réaliser, si possible, devant toute fièvre inexpliquée, évoluant depuis plus de 5 jours.

4.2. Phase d'état et des complications

Le diagnostic est **clinique** :
- si les hémocultures sont inconstamment positives, les coprocultures sur milieu selectif salmonelles-shigelles (SS) sont positives à la 2e semaine dans 40 à 80 % des cas ;
- la sérologie de Widal-Félix est positive dans 70 à 90 % des cas : seuls les anticorps anti-O ont une valeur diagnostique (> 100) et non les anti-H. Cette sérologie doit être abandonnée car pourvoyeuse de faux positifs… et de résultats négatifs lors de la phase septicémique. D'autres tests sérologiques et des nouvelles techniques de biologie moléculaire (génomique, protéomique) sont possibles pour un diagnostic rapide.

4.3. Problèmes diagnostiques

Certaines affections peuvent simuler une fièvre typhoïde à la phase d'invasion (tableau de fièvre isolée) :
- paludisme ++, co-infection possible ;
- leptospirose, typhus ;
- hépatites virales, primo-infection à VIH, plus rarement tuberculose (classique typho-bacillose de Landouzy).

Voir les chapitres « Fièvre aiguë. Examen clinique en infectiologie tropicale », « Fièvres hémorragiques », « Infection par le VIH et SIDA ».

La typhoïde est une cause de fièvre prolongée : voir le chapitre « Fièvres prolongées ».

5. Traitement

5.1. Traitement spécifique (tableau 1)

L'antibiothérapie fait appel à des molécules actives *in vitro* sur les salmonelles ayant une bonne diffusion lymphatique et intracellulaire. La voie orale est utilisée chaque fois que possible.

5.1.1. Les traitements classiques

Si peu onéreux, la résistance croissante aux Phénicolés et au cotrimoxazole a imposé la généralisation des fluoroquinolones y compris chez les enfants.

5.1.2. Les fluoroquinolones

Quand la souche est sensible, les fluoroquinolones représentent l'antibiothérapie de choix chez l'adulte : ofloxacine ou ciprofloxacine.

Chez l'enfant, de nombreuses études réalisées en zone d'endémie montrent que les fluoroquinolones en traitement de courte durée peuvent être utilisées sans risque majeur.

La durée moyenne de traitement est de 5 à 7 jours dans les formes non compliquées, 10 à 14 jours dans les formes compliquées.

Une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (CMI ciprofloxacine ≥ 0,125 mg/l), le plus souvent révélée par une résistance à l'acide nalidixique, est associée à un retard d'apyrexie et surtout à un risque important d'échec de traitement par fluoroquinolone.

5.1.3. La ceftriaxone

La ceftriaxone représente un traitement de première intention de la fièvre typhoïde, dans l'attente de connaître la sensibilité aux quinolones. Sur des souches de sensibilité diminuée aux quinolones, la ceftriaxone peut être poursuivie pour une durée de 5 à 7 jours. Depuis 2016, sont apparues des souches de S. Typhi XDR, résistantes à la ceftriaxone par production de BLSE. Sur ces souches seuls restent actifs l'azithromycine, les pénèmes et la tigecycline.

5.1.4. L'azithromycine

L'azithromycine s'est révélée aussi efficace que les fluoroquinolones dans le traitement des fièvres typhoïdes non compliquées. L'azithromycine est utile dans le traitement dues à des souches de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine.

Tableau 1. Traitement des fièvres typhoïdes selon la sévérité et la sensibilité à la ciprofloxacine

CMI ciprofloxacine	Antibiotique	mg/kg/jour	Durée (jours)
Fièvre typhoïde **non compliquée**			
< 0,125 mg/L	Ofloxacine, ciprofloxacine	15	5 à 7
≥ 0,125 mg/L	Azithromycine	10	7
Fièvre typhoïde **compliquée**			
< 0,125 mg/L	Ofloxacine, ciprofloxacine	15	10 à 14
≥ 0,125 mg/L	Ceftriaxone	60 à 75 (≤ 4 g)	5 (à 7) jours

5.2. Traitements associés

En cas de signes toxiniques majeurs (neurologiques, cardiaques) : une corticothérapie (prednisone : 1 mg/kg/j) est indiquée.

Les hémorragies relèvent de transfusions.

Les perforations relèvent de la chirurgie : dans ce cas, le traitement antibiotique doit être élargi pour être actif sur des bactéries d'origine fécale, streptocoques (ß-lactamines à large spectre) et anaérobies (métronidazole).

5.3. Surveillance

5.3.1. Clinique

Suivi de la température, du pouls – **toute accélération du pouls doit faire craindre une complication** – et de la pression artérielle.

Auscultation cardiaque, observation des selles, examen de l'abdomen.

5.3.2. Biologique

- Suivi de l'hémogramme ;
- à la fin du traitement : **coproculture** pour s'assurer de l'absence de portage.

5.4. Évolution

Sous traitement antibiotique efficace, la défervescence thermique se produit en 2 à 7 jours, et l'évolution est favorable dans près de 95 % des cas. La létalité est exceptionnelle sauf chez des sujets fragiles (très âgés, dénutris…).

Après guérison, un portage intestinal de salmonelles peut persister pendant plusieurs mois, favorisé par la présence d'une vésicule biliaire lithiasique (ou d'une schistosomose en zone d'endémie). Dans plus de 95 % des cas, le portage disparaît en moins de 6 mois.

6. Prévention

6.1. Mesures collectives

Isolement « entérique » du patient : si possible hospitalisation en chambre seule, désinfection avec de l'eau de Javel des excreta, du linge et de la chambre.

Problème du « portage chronique » de *S.* Typhi : le plus souvent, dû à un biofilm recouvrant une lithiase biliaire : la cholécystectomie est le moyen pour éradiquer un portage biliaire et donc digestif des salmonelles.

6.2. Vaccination

La vaccination doit être couplée aux mesures sanitaires de lutte contre le péril fécal. Parmi les vaccins disponibles, le vaccin conjugué (souche Ty + protéine de l'anatoxine tétanique) est retenu par l'OMS. Il assure une efficacité > 80 %, durable (> 2 à 3 ans) avec une indication dès l'âge de 6 mois. Le tableau 2 résume les caractéristiques des vaccins contre la typhoïde. L'OMS soutient les pays qui intègrent le vaccin conjugué dans leur programme de contrôle des bouffées épidémiques de fièvre typhoïde.

Tableau 2. L'OMS approuve le vaccin conjugué contre la typhoïde

	Type de vaccin ?	Pour qui ?	Quand ?
Typhim Vi	Capsulaire polyosidique (souche Ty2) non conjugué injectable IM	Enfant de plus de 2 ans, Adulte	Si risque d'exposition : voyage, vers une zone d'endémie, militaires, personnel de santé… 1 dose de 0,5 mL et rappel 2 à 3 ans après
Typherix®			
Vivotif®	Vaccin vivant Oral : gélule gastro-résistante de la souche Ty21a	Enfant de plus de 5 ans, Adulte	Si risque d'exposition 3 prises J1-J3-J5 et rappel (même schéma) 3 ans après
Tyavax®	Vaccin combiné adjuvé en IM : Typhoïde + hépatite A (inerte)	Adolescent > 16 ans, Adulte	Une dose puis rappel 6 à 12 mois après (Vac hépatite A) et 2 à 3 ans après (Vac Ty2)
Vaccin conjugué Typbar-TCV®	Vaccin capsulaire, souche Ty2 conjugué à une protéine de l'anatoxine tétanique	Enfant de plus de 6 mois, (à la face antérolatérale de la cuisse), Adulte	Préqualifié en 2018 par OMS-GAVI-UNICEF (efficacité > 80 %/ essai Afrique-Océan indien) 1 dose dès six mois pour une durée de protection : 5 ans

Recommandations aux voyageurs

La prévention de la fièvre typhoïde comprend :

- Consommation d'une eau sûre (filtrée, désinfectée,…)
- Consommation d'aliments cuits + bonnes pratiques de manipulation de tout aliment
- Veiller sur la propreté de son environnement (élimination adéquate des eaux usées (déchets humains))
- Voyager vacciné (tableau 2)

Lectures et sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.cdc.gov/typhoid-fever/index.html

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/typhoid

Salmonelloses non typhiques

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

Elle est mondiale. Les salmonelloses non typhiques (NTS) sont cosmopolites car de nombreuses espèces d'animaux domestiques, d'élevage ou de compagnie, sont porteurs de salmonelles transmissibles à l'homme. Dans les pays développés, l'extension des salmonelloses est liée à l'élevage industriel et les résistances des salmonelles à l'abus d'utilisation des antibiotiques dans ces élevages. Les pays émergents se trouvent confrontés aux mêmes problèmes en développant l'élevage intensif. Dans les pays à ressources limitées, les salmonelles touchent plus souvent les enfants que les adultes, contaminés par infection croisée dans les hôpitaux et dans les pouponnières qui servent de réservoir de salmonelles souvent multi résistantes du fait d'antibiothérapies non adaptées. Elles seraient la cause de 20 % de la mortalité infantile (gastro-entérites et infections invasives sur terrain fragilisé).

1.2. Transmission

Le réservoir est animal : les salmonelles sont des hôtes du tube digestif de divers animaux, notamment oiseaux et reptiles.

La transmission peut être directe interhumaine (rôle des porteurs sains), plus souvent indirecte à partir d'aliments contaminés (rupture de la chaîne du froid) : œufs++ (*S.* Enteritidis), viandes… (voir le chapitre « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire »).

1.3. Agents infectieux

Dans 99,5 % des cas, les NTS appartiennent à l'espèce *Salmonella enterica* : parmi les 2 000 sérotypes existants, deux totalisent la moitié des cas : *S.* Enteritidis et S. Typhimurium.

1.4. Facteurs de risque

- Déficit de l'immunité cellulaire (sujets dénutris, SIDA, sujets âgés).
- Hémoglobinopathie (drépanocytose homozygote, thalassémie majeure, drépano-thalassémies).
- Maladie du tube digestif (néoplasie, entérite inflammatoire, bilharziose) ; hypochlorhydrie.

2. Physiopathologie

Après franchissement de la muqueuse digestive, les salmonelles vont se multiplier dans les ganglions mésentériques. Leur potentiel invasif et la production d'entérotoxine entraînent une entérocolite. La diffusion hématogène est rare, sauf facteur de risque : elle est alors responsable d'atteintes viscérales profondes.

3. Formes cliniques

3.1. Diarrhée aiguë fébrile : entérocolite

Après une incubation de 6 à 72 heures, le tableau associe :

- une fièvre élevée avec céphalées, polyalgies, vomissements pouvant évoquer une méningite avant que n'apparaisse :
  - une diarrhée profuse (> 5 selles/24 heures). La diarrhée est fécale, hydrique de type syndrome gastro-entéritique. Plus rarement, la diarrhée s'accompagne d'un syndrome dysentérique (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses ») ;
  - une déshydratation peut se voir surtout aux âges extrêmes de la vie.

L'examen clinique est sans spécificité.

3.2. Bactériémies

C'est la pratique d'hémocultures devant une fièvre d'allure isolée qui assure le diagnostic (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). Rares, parfois récidivantes, elles doivent faire rechercher une immunodéficience (VIH).

3.3. Atteintes extradigestives

- Ostéo-articulaires : surtout chez les sujets porteurs d'hémoglobinopathie. À différencier des arthrites réactives associées à l'antigène HLA B27.
- Abcès de la rate.
- Atteintes pleuropulmonaire, méningée, artérielles (anévrismes)… Tous les organes peuvent être touchés dans le contexte de bactériémie.

Dans ces formes extradigestives, la bactérie peut être isolée soit dans le sang, soit à partir du foyer infecté.

4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'isolement du pathogène : coproculture pour les entérocolites ; hémoculture, culture d'un prélèvement (LCR, liquide articulaire, biopsie…) dans les autres formes.

Il n'y a pas d'examen sérologique.

5. Traitement

5.1. Entérocolite

Réhydratation comme dans toute diarrhée.

L'antibiothérapie n'est pas indispensable dans les enterocolites non graves sans terrain particulier, l'évolution étant le plus souvent résolutive spontanément avec la disparition de la fièvre en 72 heures et de la diarrhée en moins d'une semaine, et l'antibiothérapie multipliant par 2 le risque relatif de portage asymptomatique à 1 mois. Dans les formes digestives graves ou survenant sur un terrain à risque (immunodéprimé, drépanocytaire, enfant < 1 an…), l'antibiothérapie est proposée pendant 3 jours (7 jours si immunodéprimé ou enfant < 1 an) :

- azithromycine 500 mg x 1/24h (indication hors AMM), notamment chez l'enfant (chez l'enfant 20 mg/kg/24h) ou en cas de diarrhée au retour d'une région où existe un niveau élevé de résistance des salmonelles aux quinolones (Inde, Vietnam, Thaïlande...) ;
- fluoroquinolone (ciprofloxacine 500 mg x 2/24h (enfant 10 mg/kg x 2/24h), lévofloxacine 500 mg x 1/24h) ;
- céphalosporine de 3e génération (ceftriaxone) 2 g/24h en une prise (chez l'enfant 50 mg/ kg/24h) lorsque la voie orale n'est pas possible.

Il est à noter la fréquence des souches résistantes aux antibiotiques, notamment *S.* Typhimurium (voir le chapitre « Résistances aux antibactériens »). En Asie, 30 % des souches isolées sont résistantes à la ciprofloxacine. Des souches BLSE sont isolées en Afrique et en Asie. L'antibiothérapie ne réduit pas la durée du portage digestif.

5.2. Formes bactériémiques et viscérales

Un traitement antibiotique bactéricide est indispensable, ce qui suppose que la sensibilité de la bactérie ait été testée *in vitro*. La durée du traitement antibiotique va de 2 semaines (bactériémie isolée) à au moins 6 semaines pour une spondylodiscite. Un geste chirurgical peut être nécessaire : drainage d'abcès, résection d'un anévrisme infecté, d'un corps étranger.

5.3. Portage chronique

Pas d'antibiothérapie. Les salmonelles sont éliminées spontanément dans > 99 % des cas dans un délai < 6 mois.

6. Prévention

Hygiène alimentaire.

Recommandations aux voyageurs

La prévention rejoint celle des autres infections à transmission féco-orale (lavage des mains, cuisson des aliments…).

Il n'existe aucune vaccination contre les salmonelles non typhoïdiques.

Au retour de voyage, il est important de dépister par culture et antibiogramme les souches de salmonelles multi résistantes chez les patients souffrant de diarrhée et de respecter les précautions complémentaires de type "contact" en milieu de soin (voir le chapitre "Transmission des infections").

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Salmonelles multirésistantes. OMS :
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/fr/
https://agriculture.gouv.fr/la-salmonellose-non-typhique
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal)

Listériose

1. Épidémiologie

La listériose est une maladie ubiquitaire bactérienne. Les mêmes clones sont retrouvés sur les 5 continents. Listeria réside dans l'environnement, et peut séjourner dans le tube digestif des animaux, des hommes (1 à 10 % de portage fécal). *Listeria* est un petit bacille à Gram positif, à développement intracellulaire facultatif, remarquable par ses possibilités de multiplication à basse température (4 °C), notamment dans les aliments entreposés au réfrigérateur et par sa résistance à de nombreux agents physiques et chimiques.

Listeria survit bien dans le sol, dans l'eau. L'ensilage du maïs utilisé pour l'alimentation du bétail favorise, dans certaines conditions, son développement. *Listeria* peut coloniser les surfaces, les aliments, à partir desquels l'homme et l'animal se contaminent et développent parfois la maladie (voir le chapitre « Une seule santé (One Health) ». Dans les aliments, *Listeria* est tuée par la pasteurisation et la cuisson. Seule *Listeria monocytogenes* est susceptible d'entrainer une maladie chez l'homme et le sérotype 4b est le plus souvent associé aux formes les plus sévères.

Malgré sa dispersion dans le monde animal, la listériose est une infection peu fréquente chez l'homme : l'incidence annuelle en France en 2019 était de 5,6 par million d'habitants (300 à 400 cas/an). c'est la 2e cause de mortalité des infections digestives d'origine alimentaire. Les données en milieu tropical sont très parcellaires, la listériose n'étant recherchée que depuis récemment dans les infections d'origine alimentaire et de diagnostique difficile.

La transmission de la listériose est essentiellement alimentaire sauf chez la femme enceinte qui transmet au foetus par voie trans-placentaire et au nouveau-né lors du passage dans la filière génitale.

Dans les pays développés, la listériose est dans la moitié des cas sporadique et l'autre moitié survient en petites épidémies d'origine alimentaire (les crudités, le lait et les produits dérivés non pasteurisés tel les fromages à patte molle, les produits carnés tel la charcuterie, les produits de la mer).

Dans les pays tropicaux, les usages en matière d'alimentation ont probablement été un frein à la listériose. Avant les années 1990, la listériose materno-fœtale était exceptionnelle au Maghreb. Une étude en Ethiopie en 2008 a montré que *L. monocytogenes* est présente dans l'environnement et dans les produits alimentaires prêts à être consommés : glaces 11,7 %, gâteau 6,5 %, fromages à pâte molle 3,4 %. En Asie du Sud-Est où l'aliment est cuit peu avant sa consommation, l'incidence de la listériose est probablement basse (3 cas de listériose neuro-méningée sur un an de surveillance). Au cours de l'épidémie d'Afrique du Sud, qui a diffusé aux pays voisins, en 2017-18, plus de 1000 cas de listériose ont été rapportés dont la source a été la consommation de «polony», sorte de saucisse cuite prête à la consommation, contaminé par *Listeria* ST-6. L'enquête a été difficile du fait de la contamination par le même clone de *Listeria* ST-6 d'autres produits alimentaires fabriqués dans la même usine (contamination des surfaces, des mains).

La listériose atteint préférentiellement les nouveau-nés, (43 % des listérioses lors de l'épidémie en Afrique du Sud), les personnes dont l'immunité est altérée (> 65 ans, cancer, maladies hépatiques, transplantés, traitement par anticorps monoclonaux, corticothérapie, hémodialysés...). En Afrique du Sud une association listériose et infection par le VIH a été rapporté au cours de 42 % des formes graves). Les deux expressions principales de la maladie sont la bactériémie et l'atteinte du SNC. Malgré un traitement adapté, la mortalité sur un terrain fragilisé atteint 30 % (27 % en Afrique du Sud).

2. Physiopathologie

2.1. Listérioses de l'adulte

L'infection digestive par *L. monocytogenes* est souvent asymptomatique ou la survenue de petits troubles digestifs sans lendemain peut faire penser à une toxi-infection alimentaire bénigne. Dans les formes invasives, *L. monocytogenes* franchit la barrière digestive (*via* les plaques de Peyer), et se multiplie dans le cytosol des cellules, macrophages et monocytes intestinaux. Elle dissémine par voie lymphatique puis sanguine par l'intermédiaire des monocytes-macrophages. L'incubation varie de 1 à 70 jours entre l'ingestion de *Listeria* et les premiers signes témoignant de la dissémination bactérienne : bactériémie isolée ou avec localisations viscérales (abcès), atteinte du système nerveux (méningite, méningo-encéphalite, rhombencéphalite) ou infection materno-fœtale (placenta

et fœtus) source d'avortement spontané. Le contrôle de l'infection listérienne est lié au système immunitaire T ce qui explique sa fréquence en cas de facteurs d'immunodépression lymphocytaire et chez la personne âgée. Parmi les facteurs favorisants sont aussi retrouvées des anomalies digestives : cirrhose, gastrectomie, hypochlorhydrie gastrique par prise d'inhibiteur de la pompe à proton.

2.2. Listériose intra partum et du nouveau-né

La contamination fœtale est soit anténatale, soit plus rarement lors de l'accouchement. Du fait de récepteurs cellulaires spécifiques, *L. monocytogenes* va se fixer préférentiellement au placenta et infecter celui-ci (nombreux abcès ou granulomes au niveau des villosités) puis le fœtus. Précoce lors de la grossesse, cette infection conduit à l'avortement spontané. Plus tardive, l'infection va conduire à la naissance prématurée d'un enfant qui présente une infection généralisée grave. La contamination lors de la naissance conduit à une méningite purulente, plus rarement à une septicémie. Des infections tardives (au-delà du 4e jour de vie) ont été observées rarement, par contamination hospitalière à partir de matériel souillé.

3. Clinique

Chez le patient immunocompétent, la listériose se manifeste par une gastro-entérite fébrile rapidement résolutive spontanément.

Dans certaines circonstances, chez le patient immunodéprimé, la personne âgée, l'alcoolique chronique, la listériose se manifeste sous deux formes cliniques principales : septicémique ou méningo-encéphalitique.

3.1. Formes septicémiques (voir le chapitre "Syndromes septiques et choc septique")

Elles s'observent le plus souvent chez les sujets âgés ou immunodéprimés (cirrhose, cancer, hémopathie…). Il s'agit d'un syndrome infectieux non spécifique associant fièvre élevée, frissons, algies multiples, d'apparition brutale.

Seule l'hémoculture permet d'en faire le diagnostic.

Le traitement par amoxicilline associé à la gentamicine permet une défervescence et une amélioration clinique alors que les céphalosporines sont inactives sur *Listeria monocytogenes*.

Ces formes septicémiques peuvent se compliquer de rares endocardites, d'atteintes ostéo-articulaires (spondylodiscite), de pleuro-pneumopathies, d'infections du liquide d'ascite, d'abcès du foie qui peuvent être au premier plan du tableau clinique.

3.2. Formes neuroméningées

3.2.1. Les formes méningées pures associent un syndrome méningé d'apparition aiguë ou subaiguë chez l'immunodéprimé. La ponction lombaire ramène souvent un liquide opalescent ou trouble (500-2 000 GB/mm^3) de formule panachée ou comprenant une majorité de polynucléaires neutrophiles, avec hypoglycorachie et hyperprotéinorachie. La présence de bacilles à Gram positif au direct permet parfois d'en faire le diagnostic. La culture est positive en 2 à 4 jours. Cependant, dans les formes subaiguës de l'immunodéprimé, le liquide cérébro-spinal (LCS) peut être clair, pauci cellulaire à prédominance lymphocytaire, simulant ainsi une méningite aiguë de type viral.

3.2.2. Les méningo-encéphalites sont plus fréquentes : elles associent aux syndromes infectieux et méningé des signes neurologiques variés. Ce tableau impose la réalisation d'un scanner cérébral avant la ponction lombaire pour éliminer un processus expansif. Le LCS peut être trouble ou clair avec une cellularité variable, (50 à 1 700 globules blancs/mm^3), panaché à majorité polynucléaire neutrophile ou lymphocytaire avec hypoglycorrachie, hyperprotéinorachie (1 à 6 g/l) pouvant évoquer une méningite tuberculeuse beaucoup plus fréquente en pays tropical. La coloration de Gram peut révéler la présence de bacilles à Gram positif et la culture est positive en 4 jours (voir le chapitre « Méningo-encéphalites »).

3.2.3. La rhombencéphalite (20% des cas de neurolistériose) se traduit par des troubles de la vigilance, convulsions et déficits par atteinte des fibres longues, surtout des derniers nerfs crâniens. Son diagnostic est souvent difficile : elle peut survenir chez l'adulte immunocompétent ; les syndromes infectieux et méningé sont souvent discrets, le LCS peu ou pas modifié. L'isolement de *Listeria* en culture est difficile (intérêt de la biologie moléculaire). Le pronostic de ces atteintes neuroméningées est sévère avec une mortalité de 25 à 35 % des cas chez les malades de moins d'1 mois, de plus de 50 ans et les immunodéprimés et des séquelles importantes (30 %).

3.3. Listériose de la femme enceinte (voir chapitres «Infection et grossesse» et «Infections néonatales»)

Elle représente 10 à 20 % des listérioses avec de grandes variations d'incidence au cours des épidémies d'origine alimentaire rapportée en Amérique latine. Elle se présente le plus souvent sous l'aspect de troubles digestifs non spécifiques, une fièvre isolée et passagère d'allure « virale », plus rarement sous la forme d'un syndrome infectieux plus marqué (fièvre, frissons persistant plusieurs jours). Elle peut aussi être latente, ne se révélant que par ses conséquences obstétricales. Serait plus évocateur un épisode fébrile contemporain de l'avortement ou de l'accouchement, l'apyrexie apparaissant dès la délivrance.

Son diagnostic repose sur la positivité d'hémocultures ou parfois sur la défervescence rapide sous amoxicilline après avoir éliminé un paludisme en zone d'endémie et une pyélonéphrite.

4. Diagnostic

Il est avant tout bactériologique, reposant sur l'isolement et l'identification de *Listeria monocytogenes*, bacille à Gram positif, à partir de différents prélèvements :

- les hémocultures, en particulier au cours de tout épisode fébrile inexpliqué de la femme enceinte ;
- le liquide cérébrospinal : la présence de *Listeria* à l'examen direct du LCS après coloration est rare (< 40 %) ;
- d'autres prélèvements locaux en cas de localisation secondaire (liquide d'abcès, ponction articulaire ou de disque intervertébral).

La biologie moléculaire peut avoir un intérêt important lorsque que l'on dispose de la technique de PCR permettant la recherche de *Listeria*, surtout dans le LCS et en cas d'antibiothérapie préalable (pénicillines).

En cas d'accouchement fébrile :

- examen macroscopique (nodules ou abcès évocateurs) et bactériologique (frottis + culture) systématique du placenta ;
- prélèvements multiples chez le nouveau-né (méconium, liquide gastrique, conduit auditif…).

L'IRM du tronc cérébral objective des petits abcès multiples du tronc cérébral en cas d'atteinte du rhombencéphale.

5. Traitement. Évolution

Les données concernant le traitement de la listériose ne sont basées que sur la sensibilité *in vitro* de *Listeria monocytogenes* aux antibiotiques, les données recueillies à partir du modèle expérimental (méningite du lapin notamment), et quelques études cliniques sur un nombre limité de cas. Il n'existe pas d'étude contrôlée permettant d'évaluer l'intérêt d'association d'antibiotiques ni la durée du traitement. Les pénicillines A ne sont que bactériostatiques *in vitro* aux concentrations usuelles vis-à-vis de *L. monocytogenes*, ce qui impose d'utiliser de forte doses d'amoxicilline ou d'ampicilline et leur association avec un aminoside (gentamicine) pour obtenir un effet bactéricide surtout dans les formes sévères, septicémiques chez l'immunodéprimé. De fortes concentrations de pénicilline A sont également nécessaires pour être actives au niveau méningé. Listeria présente une résistance naturelle à toutes les céphalosporines et l'évoquer devant une méningite bactérienne nécessite d'associer céfotaxime et amoxicillline en attendant le retour des examens bactériologiques.

Les schémas thérapeutiques actuellement conseillés sont :

5.1. Pour les atteintes neuroméningées

Amoxicilline ou ampicilline (200 mg/kg/j) en 4 à 6 injections pendant 21 jours, associé à la gentamicine 3 à 5 mg/kg au cours des 3 -5 premiers jours surtout chez l'immunodéprimé (action sur la bactériémie souvent associée, car pas de diffusion méningée). En dehors de l'immunodépression, l'ampicilline ou l'amoxicilline seules semblent donner les mêmes résultats qu'avec l'association à la gentamicine. Par contre les corticoïdes sont fortement déconseillés (augmentation de la mortalité).

En cas d'allergie à la pénicilline, le cotrimoxazole IV (TMP : 6 à 8 mg/kg ; SMZ : 30 à 40 mg/kg) pendant 21 jours est habituellement prescrit. L'association à la rifampicine est parfois proposée sans que son intérêt ait été démontré.

5.2. Pour les bactériémies et les listérioses néonatales

Amoxicilline ou ampicilline + aminoside pendant 15 jours.

5.3. Pour la listériose de la femme enceinte (méningite exclue)

Amoxicilline (100 mg/kg/j) ou ampicilline pendant 2 à 3 semaines. Un aminoside est généralement déconseillé, mais dans les formes sévères la gentamicine peut être donnée pendant 3 à 5 jours.

En cas de fièvre non documentée chez la femme enceinte, après exclusion d'un paludisme en zone d'endémie et d'une infection urinaire : amoxicilline (4 g PO/j) pendant 14 jours.

En cas d'allergie, le sulfaméthoxazole-triméthoprime seul ou en association avec la rifampicine est proposé.

5.4. Évolution

L'évolution de l'infection listérienne est conditionnée par l'importance de l'immunodépression et la localisation de l'infection. A l'occasion d'une épidémie d'origine alimentaire ayant atteint 225 personnes, la mortalité était nulle chez l'immunocompétent de moins de 65 ans et de 37 % chez les personnes sévèrement immunodéprimées. Au cours des atteintes neuroméningées, la mortalité varie de 10 à 50 % selon les études, d'autant plus importante que l'atteinte est rhomboencéphalique.

Au cours de l'infection materno-fœtale, la listériose est généralement peu grave chez la mère et le pronostic vital concerne l'enfant : en l'absence de traitement, les conséquences sont redoutables pour l'enfant : avortements précoces du 1er trimestre (4 %) et surtout du 2e trimestre (23 %), accouchements prématurés (54 %) et seulement 19 % de naissances à terme.

6. Prévention

Les recommandations générales concernant la prévention de la listériose sont, pour la France, synthétisées sur le site : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/listeriose et comprennent les règles d'hygiène générale et les produits à éviter chez les personnes à risque.

Plus adaptées au milieu tropical, les recommandations de l'OMS, qui s'applique à l'ensemble des maladies liées à l'alimentation sont les suivantes :

Les cinq clés :

1. Garder les mains propres.
2. Séparer les aliments crus et les aliments cuits.
3. Bien cuire immédiatement avant de manger (même les aliments prêts à l'emploi).
4. Conserver les aliments à des températures adaptées (inscrite théoriquement sur les étiquettes).
5. Utiliser de l'eau salubre et des matières premières

Pour les personnes à haut risque de forme grave (femmes enceintes, immunité altérée, éviter la consommation des produits laitiers à base de lait non pasteurisé, les charcuteries et les produits carnés prêts à manger comme les saucisses, jambons, pâtés, pâtes à tartiner ainsi que les fruits de mer fumés à froid (saumon fumé).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/listeriose

https://www.afro.who.int/fr/node/9758

Infection par *Helicobacter pylori*

La découverte de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 1982 par Robin Warren et Barry Marshall a révolutionné l'histoire de la pathologie gastrique, ce qui a valu à ses auteurs le prix Nobel de médecine en 2005. En effet, l'implication de cette bactérie est démontrée dans les gastrites chroniques, les ulcères gastriques et duodénaux et elle joue un rôle important dans la genèse des cancers gastriques, adénocarcinome et lymphome de type MALT. Elle a été reconnue comme carcinogène par l'OMS en 1994. Sa recherche et son éradication permettent de réduire l'incidence de ces pathologies.

1. Épidémiologie

1.1. Répartition géographique

L'infection à *H. pylori* est très répandue à travers le monde. Plus de la moitié de la population mondiale est atteinte, mais une diminution de la prévalence est notée ces dernières années dans beaucoup de pays. Cette prévalence est ainsi fonction de la zone géographique, de l'âge, de la race et des conditions socio-économiques. Elle peut atteindre 80 à 85 % dans les pays à ressouces limitées, alors qu'elle se situe autour de 30 à 40 % dans les pays développés (figure 1). *H. pylori* est moins fréquent chez les sujets jeunes et la femme. L'incidence annuelle a récemment été évaluée à 2,5 %.

1.2. Agent pathogène

H. pylori est une bactérie de la famille des *Helicobacteriaceae* et de l'ordre des *Campylobacterales*. C'est une bactérie à Gram négatif de forme hélicoïdale avec 4 à 6 flagelles, d'environ 3 µm de long et 0,5 µm de diamètre (figures 2 et 3). Elle est microaérophile, c'est-à-dire qu'elle nécessite un apport d'oxygène, mais dans des proportions inférieures à celles trouvées dans l'atmosphère. Elle existe aussi sous une forme coccoïde qui constitue la forme de résistance.

Figure 1. Prévalence globale de *H. pylori* (Hooi, et al. Gastroenterology. 2017)

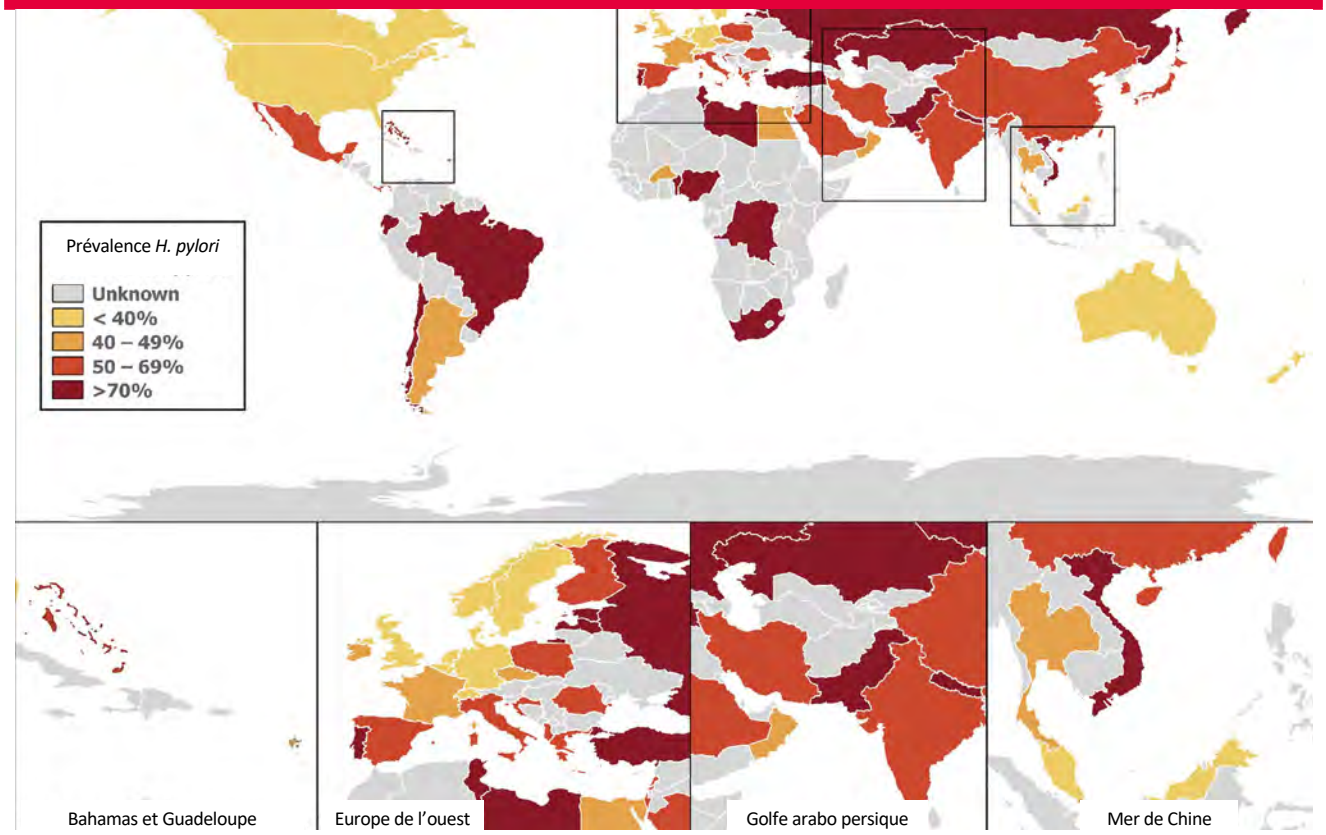


Figure 2. Représentation de *H. pylori*
(site Web : http://i.rosaceans.com)

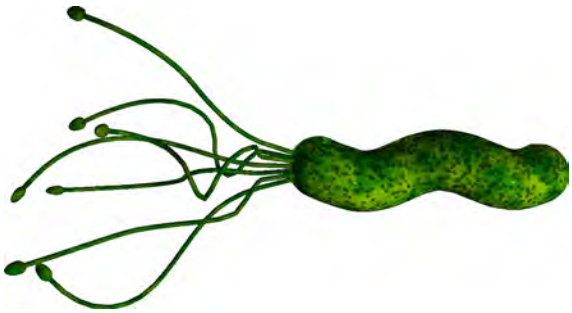


Figure 3. *H. pylori* en microscopie électronique
(site Web : http://fr.wikipedia.org)

1.3. Réservoir de l'agent pathogène

Le réservoir de la bactérie est l'homme. *H. pylori*, en plus d'être présent dans l'estomac, est retrouvé dans la salive, la plaque dentaire, la cavité buccale, le tissu amygdalien, l'œsophage et les selles diarrhéiques. Elle est présente dans l'eau de boisson (2-40 %), mais sa viabilité n'y est pas prouvée. Il existe deux vecteurs présumés, les mouches et les cafards, dont le rôle n'est pas démontré.

1.4. Transmission

La transmission est interhumaine par voie oro-orale ou féco-orale, le plus souvent durant la petite enfance par voie intrafamiliale (mère/enfant, fratrie). La bactérie se transmet par le partage des tasses ou des cuillères, les baisers, les mains sales, l'ingestion de boissons ou d'aliments souillés. La transmission peut être aussi iatrogénique, par l'utilisation d'endoscopes sans désinfection adéquate. Les facteurs favorisants sont les mauvaises conditions socio-économiques, la promiscuité, le manque d'hygiène, le bas niveau d'instruction et l'existence de l'infection dans la famille.

2. Physiopathologie

L'infection à *H. pylori* est responsable d'une gastrite le plus souvent asymptomatique toute la vie, mais pouvant se manifester dans les formes aiguës. L'évolution de la gastrite chronique est variable selon la localisation :
- à prédominance antrale : la sécrétion acide augmente avec un risque d'ulcère duodénal ;
- à la fois de l'antre et du corps : la sécrétion acide est normale ou diminuée avec un risque d'ulcère et de cancer gastriques ;
- quelle que soit la localisation : il y a un risque de lymphome gastrique.

3. Symptomatologie clinique et pouvoir pathogène

L'infection à *H. pylori* est responsable d'une gastrite (90 %) le plus souvent asymptomatique. Cependant, elle peut se manifester dans les formes aiguës par des troubles digestifs vagues et non spécifiques : épigastriques, nausées, flatulences, éructations. La particularité de *H. pylori* est qu'elle est responsable de plusieurs pathologies tumorales ou non qui peuvent être graves selon les individus.

- **La maladie ulcéreuse gastroduodénale** : *H. pylori* est trouvé dans 90 % des cas d'ulcère duodénal, 70 % des cas d'ulcère gastrique. L'éradication de la bactérie diminue les risques de récidives et évite la survenue de complications.
- L'adénocarcinome gastrique : l'adénocarcinome gastrique peut être l'aboutissement de l'évolution lente de la gastrite chronique à *H. pylori*. La gastrite inflammatoire conduit à une gastrite atrophique, puis à une métaplasie intestinale de la muqueuse gastrique, enfin à une dysplasie de sévérité croissante et à un adénocarcinome.

Le délai entre l'infection et le développement du cancer peut aller jusqu'à plus de 30 ans, l'infection pouvant avoir disparu au moment du diagnostic du cancer. Les facteurs qui augmentent le risque de cancer sont : la virulence de la bactérie avec la présence ou non des gènes CagA et VacA, la susceptibilité génétique de l'hôte, la carence d'apports alimentaires en antioxydants, la consommation élevée de sels, de tabac et la prise de médicaments inhibiteurs de l'acidité gastrique. L'éradication de *H. pylori* permet de prévenir la survenue de ce cancer. Malgré une forte prévalence de *H. pylori* en Afrique l'adénocarcinome est rare (« l'énigme Africaine ») (voir le chapitre « Infections tropicales et cancer »).

- **Le lymphome gastrique du MALT** (80%) : une des rares tumeurs malignes qui peut guérir après traitement anti-infectieux. En effet, l'infection à *H. pylori* joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de ce lymphome, probablement en favorisant le développement de clones de lymphocytes B en cas de gastrite folliculaire chronique.
- **La dyspepsie non ulcéreuse** : il s'agit d'une pathologie fonctionnelle très fréquente définie par la persistance ou la récurrence d'une douleur ou d'un inconfort abdominal centré sur la région épigastrique, habituellement sans organicité susceptible d'expliquer les symptômes. La prévalence de l'infection à *H. pylori* en cas de dyspepsie non ulcéreuse est supérieure à celle trouvée dans la population générale. Cependant, son rôle et le bénéfice du traitement éradicateur sont discutés ; seulement 7 à 10 % des sujets ayant bénéficié d'une éradication de la bactérie sont améliorés et il faut traiter 10 à 15 patients pour en soulager 1 seul.
- **La dyspepsie non explorée** : la stratégie « tester et traiter » a montré un bon rapport coût/efficacité dans les zones de forte prévalence (> 20 %), chez les patients ne présentant pas de reflux gastro-œsophagien ni de signe d'alarme justifiant la réalisation d'une endoscopie.
- **Les pathologies extradigestives** : *H. pylori* peut être responsable d'anémie ferriprive par saignement d'une gastrite chronique érosive, par diminution de l'absorption du fer ou consommation du fer par la bactérie. L'autre affection est le purpura thrombopénique immunologique ou PTI (ou purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)) au cours duquel il existe une forte prévalence de *H. pylori* évaluée à 58 % ; il est amélioré par l'éradication de *H. pylori* avec une réponse complète ou partielle chez 50 % des malades. L'atrophie du corps gastrique due à *H. pylori*, en entrainant une diminution de la production d'acide et de pepsinogène, peut être responsable d'une carence en vitamine B12 en diminuant sa libération des protéines.

4. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* peut se faire soit par des méthodes invasives, nécessitant la réalisation d'une endoscopie digestive haute, soit par des méthodes non invasives (tableaux 1 et 2). La réalisation d'une endoscopie, en plus de permettre la recherche de *H. pylori*, permet de trouver d'autres lésions notamment ulcéreuses. Pour la recherche de *H. pylori*, l'endoscopie associée à des biopsies gastriques doit se faire à distance d'une antibiothérapie (4 semaines) ou d'un traitement par des antisécrétoires (2 semaines). Les biopsies doivent être réalisées au niveau de l'antre et du fundus.

Le choix de la méthode dépend en grande partie de sa disponibilité et de son coût, et également de la distinction entre tests diagnostiques et tests de confirmation de l'éradication. L'endoscopie avec un test rapide à l'uréase et l'histologie restent des examens très accessibles dans les pays à faibles revenus.

Tableau 1. Méthodes invasives de diagnostic

Type	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Test rapide à l'uréase	> 90 %	95 %	- Diagnostic rapide (lecture < 4 h) - Faible coût	- Si négatif, compléter par un examen histopathologique - Baisse de la sensibilité en cas de faible densité de Hp (non indiqué pour le contrôle de l'éradication)
Histologie	> 95 %	> 95 %	- Diagnostic histologique des lésions associées - Excellente performance	- Nécessite un personnel entraîné - Fiabilité dépendant du site du nombre et de la taille des biopsies et de l'examinateur
Culture	80-95 %	100 %	- Réalisation d'un antibiogramme - Marqueurs de virulence de la bactérie	Conditions difficiles de transport et de culture
PCR	> 90 %	100 %	- Conditions de transport et de conservation faciles - Résultats rapides - Teste la sensibilité aux antibiotiques	- Coût élevé - Disponibilité limitée

Tableau 2. Méthodes non invasives de diagnostic

Type	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Recherche d'Ag dans les selles	92 %	94 %	- Simplicité notamment chez l'enfant - Contrôle plus précoce de l'efficacité du traitement	- Variabilité des résultats chez l'enfant - Moins spécifique que les autres tests - Recueil désagréable pour le patient
Sérologie	76-84 %	79-90 %	- Enquête de prévalence - Diagnostic initial quand les autres tests sont mis en défaut : hémorragie, atrophie, lymphome du MALT, prise récente d'antibiotiques ou d'IPP - Simplicité	- Faux positifs (Ac diminuent 4 à 6 mois après éradication de manière inconstante) - Non recommandé après un traitement éradicateur
Test respiratoire à l'urée marquée	95 %	98 %	- Détection de la bactérie quelque soit sa localisation - Performances (avant ou après éradication) - Facilité - Simplicité	- Nécessité d'arrêter des IPP depuis 2 semaines et des antibiotiques depuis 4 semaines - Non utilisable chez le jeune enfant

5. Traitement

5.1. Indications de recherche et d'éradication d'*H. pylori*

Les indications de la recherche et de l'éradication de *H. pylori* sont :

- Ulcère gastroduodénal compliquée ou non.
- Lymphomes gastriques du MALT.
- Prévention du cancer gastrique :
  - antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré ;
  - résection localisée d'un cancer gastrique (mucosectomie ou gastrectomie partielle) ;
  - lésions pré-néoplasiques : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale ;
  - traitement au long cours d'au moins 6 mois par antisécrétoires gastriques ;
  - avant chirurgie bariatrique par by-pass gastrique (la surveillance de la muqueuse gastrique n'étant plus possible) ;
  - prédisposition héréditaire au cancer gastrique (PAF, Peutz-Jeghers, HNPCC).
- Dyspepsie :
  - dyspepsie non explorée : si la prévalence de *H. pylori* est supérieure à 20 % dans la population ;
  - dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle : efficacité inconstante du traitement.
- Reflux gastro-oesophagien : traitement par inhibiteurs de la pompe à protons au long cours
- Traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aspirine à faible dose.
- Carence en fer ou en vitamine B12 inexpliquée.
- Purpura thrombopénique idiopathique.
- Souhait du patient.

5.2. Principes

Le traitement éradicateur de *H. pylori* repose sur l'association d'un anti-sécrétoire et de deux ou trois antibiotiques. La durée du traitement est de 10 à 14 jours. Le traitement de première ligne doit tenir compte du niveau de sensibilité des antibiotiques dans le pays (nécessité autant que possible d'avoir un antibiogramme).

5.3. Différents médicaments

5.3.1. Antisécrétoires

Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose : oméprazole (40 mg/j), lansoprazole (30 mg x 2), pantoprazole (40 mg x 2), ésoméprazole (20 mg x 2), rabéprazole (20 mg x 2).

5.3.2. Antibiotiques disponibles ou schéma

H. pylori est sensible à plusieurs familles de molécules :

- Amoxicilline : 1 g x 2/j
- Clarithromycine : 500 mg x 2/j
- Métronidazole : 500 mg x 2/j (quadrithérapie concomitante) ou 375 mg x 4/j (quadrithérapie bismuthée)
- Lévofloxacine : 500 mg x 2/j (déconseillé dans les pays à forte prévalence de tuberculose)
- Rifabutine : 150 mg x 2/j (déconseillé dans les pays à forte prévalence de tuberculose)
- Tétracycline : 375 mg (3 gélules à 125 mg) x 4/j (quadrithérapie bismuthée)
- Bismuth : 420 mg (3 gélules à 140 mg) x 4/j (contre indiqué chez la femme enceinte et chez l'insuffisant rénal ou hépatique)

5.4. Schémas thérapeutiques

Il existe 2 principaux schémas thérapeutiques d'*H. pylori*.

5.4.1. Antibiogramme disponible (culture ou PCR) (tableau 3)

- **Trithérapie standard :** IPP double dose + deux antibiotiques PO : amoxicilline + clarithromycine (si sensible), ou amoxicilline + lévofloxacine (si sensible) selon sensibilité, pendant 10 jours. Les recommandations du Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH) est de 14 jours pour la trithérapie et 10 jours pour la quadrithérapie bismuthée.

Tableau 3. Indications des différents schémas thérapeutiques	
TRAITEMENT ORIENTÉ par les données de l'antibiogramme ou de la PCR : à privilégier ++	
1re ligne	Traitement orienté par les résultats de la culture ou la PCR - Souche Clari S : amoxicilline* 1 gr x 2/j + clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours - Souche Clari R Quinolone S : amoxicilline* 1 gr x 2/j + lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours - Souche Clari R et quinolone R (ou non testée) : amoxicilline* 1 gr x 2/j + métronidazole 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours ou quadrithérapie bismuthée 10 jours (++)
2e ligne	Quadrithérapie bismuthée 10 jours si non utilisée en ligne 1,sinon voir 3e ligne
3e ligne	Le recours à une nouvelle endoscopie pour nouvelle culture ou PCR est souhaitable (discutable si souche initiale sensible aux quinolones et non utilisée en ligne 1). Souche Clari S : amoxicilline* 1 gr x 3/j + clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R et quinolone S : amoxicilline* 1 gr x 3/j + lévofloxacine 500 mg x 2/j + I.
TRAITEMENT EMPIRIQUE – Sujet NON allergique à la pénicilline	
1re ligne	Quadrithérapie bismuthée 10 jours ou Traitement par quadrithérapie concomitante sans bismuth : 14 jours
2e ligne	Combinaison non utilisée en 1re ligne / mais privilégier un traitement orienté (cf. 3e ligne)
3e ligne	Traitement orienté par culture ou PCR : ne tenir compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones, la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue, compte tenu de sa faible pertinence clinique) Souche Clari S : amoxicilline* 1 gr x 3/j + clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R et Quinolone S : amoxicilline* 1gr x 3/j *+ lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pdt 14 jours Souche Clari R et Quinolone R (ou non testée) : avis d'expert souhaitable.
TRAITEMENT EMPIRIQUE - Sujet ALLERGIQUE à la pénicilline	
1re ligne	Quadrithérapie bismuthée 10 jours
2e ligne	Privilégier un traitement orienté par un antibiogramme ou la PCR +++ Souche Clari S Quinolone S : clarithromycine 500 mg x 2/j + lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pdt 14 jours Souche Clari R : avis d'expert souhaitable.
3e ligne	Traitement impérativement orienté par le résultat de l'antibiogramme ou la PCR. Avis d'expert souhaitable
* en l'absence d'allergie	

5.4.2. En l'absence d'antibiogramme (tableau 4)

- **Traitement quadrithérapie concomitante :** 14 jours associant un IPP double dose + amoxicilline + métronidazole + clarithromycine.
- **Quadrithérapie bismuthée :** IPP + bismuth + métronidazole + tétracycline, pendant 10 jours.

Le taux d'éradication est de 85 à 95 % avec ces différents protocoles. Le contrôle de l'éradication doit être effectué après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 15 jours d'arrêt des IPP.

Tableau 4. Schémas thérapeutiques

Nom du schéma	Détail du schéma	Durée de traitement
Quadrithérapie bismuthée	3 gélules de Pylera® * 4 fois/jour Après le repas du matin, du midi, du soir et au coucher Oméprazole 20 mg matin et soir	10 jours
Traitement Concomitant	Amoxicilline 1 gr : matin et soir Métronidazole 500 mg : matin et soir Clarithromycine 500 mg : matin et soir Esoméprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg : matin et soir	14 jours

* Chaque gélule de Pylera* contient : 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole, 125 mg de tétracycline

5.5. Facteurs d'échec

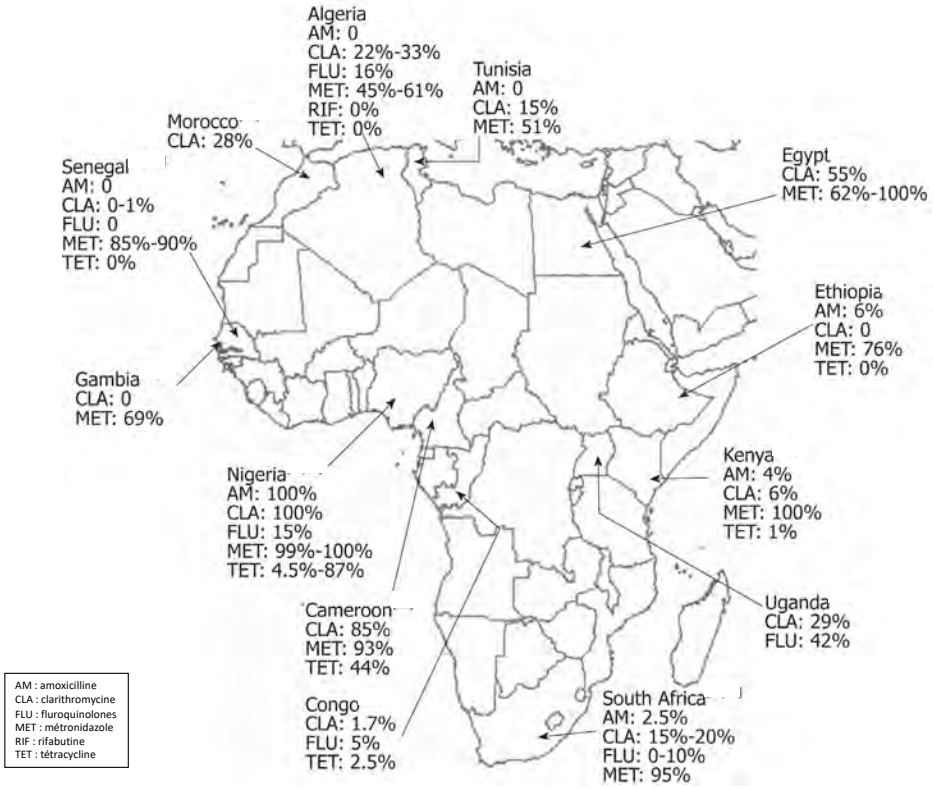
Le principal facteur de l'échec du traitement éradicateur de *H. pylori* et de la récidive de l'infection est la résistance aux antibiotiques. Elle prend actuellement des proportions importantes justifiant de nouveaux schémas thérapeutiques (tableau 5). Les données de résistances en Afrique sont très parcellaires et difficilement généralisables. La figure 4 présente des données récentes de résistances qui peut aider aux choix des molécules et schémas thérapeutiques à utiliser.

- **Amoxicilline :** elle garde une sensibilité en Afrique où les taux de résistance sont très variables d'un pays à l'autre (globalement 38 % de résistance).
- **Clarithromycine :** la résistance primaire à la clarithromycine a le plus d'impact sur l'échec du traitement éradicateur. Les taux de résistance varient entre 18 % en Europe, 10 % en Asie, 10 % en Amérique et 15 % en Afrique.
- **Métronidazole :** la résistance au métronidazole est très élevée dans les pays à ressources limitées, entre 50 et 100 %, du fait de son utilisation massive.
- **Tétracyclines :** les taux de résistance à la tétracycline restent faibles (13 % en Afrique, < 10 % pour la plupart des pays du monde).
- **Quinolones :** la résistance à travers le monde à la lévofloxacine est de 18,5 %. En Afrique, elle est de 14 %.
- **Rifabutine :** il existe un très faible taux de résistance de *H. pylori*. Cependant, à cause du risque de résistance des mycobactéries, son utilisation dans les pays d'endémie tuberculeuse doit être très prudente.

Les autres facteurs d'échec thérapeutique sont les interactions médicamenteuses (CYP 2C19...), à une suppression insuffisante du pH gastrique, la compliance au traitement, la durée du traitement, le tabagisme, la pathologie sous-jacente et la réinfestation précoce. Après échec de deux traitements d'éradication, il est recommandé de réaliser une endoscopie et des biopsies gastriques en vue d'une culture ou de la réalisation d'une PCR pour obtenir un antibiogramme.

Tableau 5. Protocoles de traitement de deuxième ligne		
Protocoles	**Durée**	**Taux d'éradication**
Trithérapie à base de lévofloxacine : IPP double dose + amoxicilline + lévofloxacine	10 jours	87 %
Quadrithérapie bismuthée ou quadrithérapie concomitante en fonction du protocole utilisé en première ligne		
Trithérapie à base de rifabutine : IPP double dose + rifabutine + amoxicilline	10 jours	86 %

Figure 4. Prévalence des résistances aux principaux antibiotiques de *H. pylori* en Afrique
(Smith, et al. World J Gastroenterol. 2019)



6. Prévention

L'infection par *H. pylori* constitue un véritable problème de santé publique dans les pays à ressources limitées. Sa prévention passe par l'amélioration des conditions socio-économiques et une meilleure hygiène individuelle et collective. Il existe une immunité protectrice vis-à-vis de l'infection qui est médiée par les lymphocytes T. Des vaccins pourraient éventuellement être développés sur cette base.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Site du Groupe d'Études Français des Helicobacter :
http://www.helicobacter.fr/

Shigelloses

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

Maladie du péril fécal, présente dans tous les pays à bas niveau d'hygiène.

1.2. Transmission

Maladie très contagieuse : un très faible inoculum (10 à 200 micro-organismes) suffit pour entraîner une infection.

Le reservoir est humain. La transmission est interhumaine directe (possible par voie sexuelle) ou indirecte par une alimentation contaminée (voir le chapitre « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire »).

1.3. Agents infectieux

Quatre espèces sont responsables de la dysentérie bacillaire : *Shigella dysenteriae, S. flexneri, S. sonnei, S. boydii*. Dans les pays à ressources limitées, prédomine *S. flexneri ; S. dysenteriae* de type 1 est responsable d'épidémies avec un taux de létalité de 5 à 15 %.

2. Physiopathologie

Les shigelles, en particulier *S. dysenteriae* de type I, produisent une toxine responsable de l'invasion de la muqueuse colique, à l'origine du syndrome dysentérique. L'invasion reste localisée à la muqueuse digestive ; les bactériémies sont possibles mais rares.

3. Clinique

Après une incubation de 1 à 5 jours, parfois plus, le tableau clinique associe une fièvre élevée à 39-40 °C, une diarrhée typiquement dysentérique : selles glairo-sanglantes et purulentes, douleurs abdominales intenses, épreintes et ténesme anal.

Les formes frustes se limitent à une diarrhée banale ; à l'opposé, il existe des formes sévères avec troubles psychiques et convulsions.

Un syndrome de Reiter (arthrite réactive) peut compliquer l'évolution chez des sujets de génotype HLA B27.

4. Diagnostic

Il est posé par l'isolement des bactéries par coproculture. L'antibiogramme est souhaitable en raison de l'existence de souches résistantes, importées d'Asie du Sud, ou sans lien avec un voyage chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (voir les chapitres « Résistances aux antibactériens » et « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

5. Prise en charge (tableau 1)

L'antibiothérapie est indiquée dans tous les cas.

Le traitement est compliqué par l'émergence de souches multirésistantes, particulièrement de *S. flexneri* et *S. dysenteriae 1*. Ces espèces sont fréquemment résistantes à tous les antibiotiques dits de 1re ligne (ampicilline, tétracycline, sulfaméthoxazole-triméthoprime), imposant à l'usage d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3e génération ou l'azithromycine, antibiotiques également à risque de résistances croissantes notamment en Asie.

La durée de traitement va de 3 jours (formes modérées) à 5 jours (formes sévères).

Les antidiarrhéiques sont contre-indiqués en cas de dysenterie ; la réhydratation s'impose comme dans toute diarrhée.

Tableau 1. Antibiothérapie des shigelloses

Antibiotique (1ère intention)	Alternatives
Azithromycine 500 mg x 1/24h (enfant : 20 mg/kg/24h) PO	- Ciprofloxacine : 500 mg x 2/24h (enfant : 10 mg/kg x 2/j) PO - Ceftriaxone 50 à 100 mg/kg/24h IV

6. Prévention

Un isolement entérique strict s'impose : si possible, en chambre seule, avec désinfection des selles et lavage des mains. En situation épidémique, on recommande d'entourer les poignées de porte avec un linge imprégné d'eau de Javel. Le vaccin n'est pas encore disponible.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/shigellose
https://apps.who.int/iris/handle/10665/43830
https://www.cdc.gov/shigella/index.html

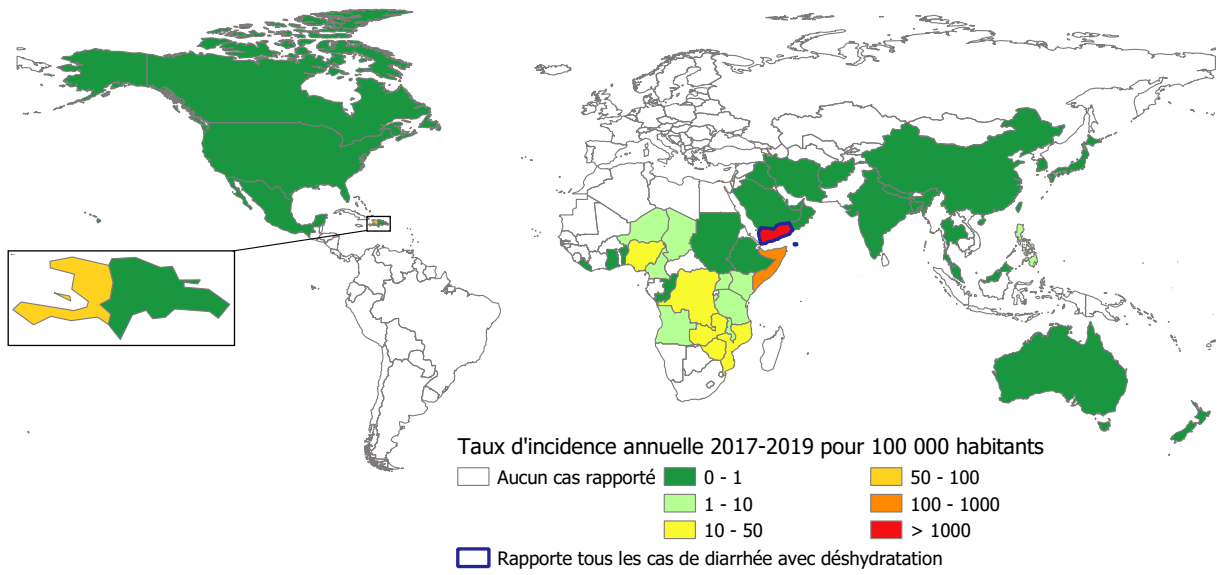
Choléra

Le choléra est dû à *Vibrio cholerae*. Sa pathogénie est liée à l'action d'une entérotoxine thermolabile au niveau de la partie initiale du jéjunum. Non traitée, cette infection peut s'accompagner d'une mortalité pouvant dépasser 50% par collapsus, déshydratation et insuffisance rénale.

1. Épidémiologie

V. cholerae est présent dans les eaux chaudes saumâtres, parfois dans les eaux douces. Il faut cependant distinguer *V. cholerae* O1 El Tor et *V. cholerae* O139, responsables du choléra, des *V. cholerae* environnementaux qui ne synthétisent pas d'entérotoxines et ne provoquent pas d'épidémies. Le choléra évolue sur un mode endémique ou épidémique dans divers pays d'Afrique et d'Asie (figure 1).

Figure 1. Répartition mondiale des cas déclarés de choléra entre 2012 et 2014



La seule souche en cause actuellement est V. cholerae O1 biotype El Tor, agent de la septième pandémie qui a débuté en 1961. *Vibrio cholerae* O139, isolé en 1992, est resté cantonné à l'Asie et n'est pratiquement plus retrouvé chez l'homme actuellement. Des variants de *V. cholerae* O1 El Tor circulent actuellement. Ils présentent dans leur génome des gènes de toxine similaires à ceux de *V. cholerae* O1 biotype classique, responsable des pandémies du dix-neuvième siècle.

L'homme est le principal réservoir de l'agent pathogène, présent en quantité très importante dans les selles des malades. Un portage, généralement très transitoire et en faible quantité, peut être objectivé chez des sujets asymptomatiques. Le portage chronique est exceptionnel. Le choléra est transmissible par contamination interhumaine à l'intérieur d'un même foyer ou par l'intermédiaire d'aliments ou d'eau de boisson souillés par des excrétas. Des contaminations par ingestion de fruits de mer ont été décrites. La survenue d'une infection nécessite l'ingestion d'une quantité importante de bactéries chez le sujet antérieurement sain alors que l'inoculum infestant est beaucoup plus faible chez le sujet atteint d'a- ou d'hypochlorhydrie gastrique.

2. Manifestations cliniques

2.1. Forme typique

Le tableau caractéristique correspond au syndrome cholériforme qui n'est présent sous sa forme typique sévère que dans 10 % des cas (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »). Quelques heures à une semaine après la contamination, le patient présente brutalement des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée très rapidement aqueuse, afécale, incolore, d'odeur fade, contenant quelques grumeaux blanchâtres, d'aspect classiquement « eau de riz » (photo 1). Les selles sont très fréquentes, souvent incessantes, entraînant une perte hydrique qui peut atteindre dix à quinze litres par jour. Il n'y a pas de fièvre. Rapidement, s'installe un état de déshydratation globale avec collapsus et anurie, en cas de retard au diagnostic. À l'examen clinique, la déshydratation est évidente ; parfois, il existe une sensibilité abdominale diffuse.

Photo 1. Selles de cholérique « eau de riz » (à gauche) (ADIMI)

2.2. Formes cliniques

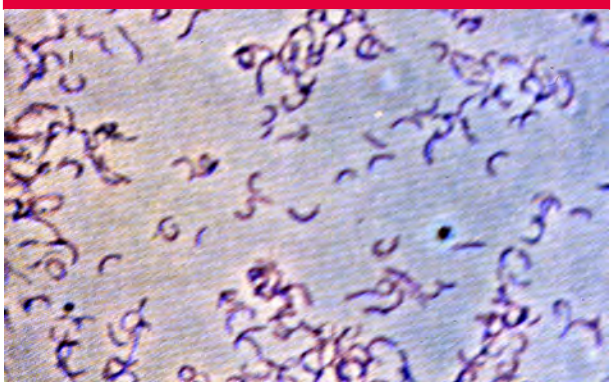
À côté du tableau typique, il peut s'agir plus fréquemment (près de 90 % des cas) d'un tableau de diarrhée aqueuse non fébrile sans déshydratation marquée. Le diagnostic en est difficile. À l'inverse, une déshydratation majeure, parfois fébrile, souvent mortelle, peut survenir avant que le patient n'émette la diarrhée évocatrice, c'est le « choléra sec ». Lors d'une épidémie, les formes asymptomatiques sont généralement les plus nombreuses.

3. Examens complémentaires

Non indispensable à la prise en charge en contexte épidémique, le bilan sanguin montre une hémoconcentration, des signes de déshydratation globale ou extracellulaire et des perturbations électrolytiques, parfois une insuffisance rénale (augmentation de la créatinine).

L'analyse des selles (ou d'un écouvillonnage rectal) est surtout intéressante pour affirmer le début d'une épidémie ou pour en démontrer la fin (la clinique seule ne permet pas de trancher dans ces cas). Les tests de diagnostic rapide peuvent orienter lors d'une investigation d'épidémie, mais manquent de fiabilité pour poser des diagnostics individuels. Les prélèvements sont facilement transportables à température ambiante sur milieu de Carry-Blair. L'examen microscopique direct des selles confirme la présence de bacilles légèrement incurvés, en virgule, présentant une mobilité importante de type polaire (photo 2). La coloration de Gram met en évidence des bacilles à Gram négatif. La PCR ou la mise en culture sur milieu spécifique, les tests biochimiques et l'agglutination avec des sérums anti-O1 et anti-O139 permettent de confirmer le diagnostic. L'investigation d'une épidémie peut nécessiter la réalisation de tests biologiques plus sophistiqués, comme le génotypage des souches.

Photo 2. Vibrions du choléra à l'examen direct



4. Traitement

Il repose sur la réhydratation qui doit être instituée le plus rapidement possible pour compenser les pertes hydriques. Elle se fait par voie orale lorsque le malade est en mesure de boire, et par voie parentérale dans les autres cas (photo 3). Le recours à la voie intra-osseuse chez l'enfant est possible pour les formes collapsiques majeures. Le volume de liquide à perfuser doit corriger le volume des pertes liquidiennes estimées sur l'état de déshydratation du malade. Cela peut représenter plus de 10 litres sur les premières 24 heures. Le soluté de perfusion le plus adapté est le Ringer-Lactate. En pratique, l'ajout de bicarbonates pour corriger l'acidose ne se fait pas sur le terrain. La réhydratation par voie orale est envisageable en relais de la voie parentérale ou d'emblée dans les formes modérées en utilisant des solutions adaptées (préparation pour réhydratation par voie orale de l'OMS par exemple). La réhydratation est suivie sur des critères cliniques tels que l'état de conscience du malade et son degré d'hydratation. Le traitement antibiotique réduit l'importance et la durée de la diarrhée. Il peut aussi être proposé aux sujets contacts. Il repose, selon les données de l'antibiogramme, sur des tétracyclines, du cotrimoxazole, des macrolides ou des fluoroquinolones pendant 3 à 4 jours. La prescription de zinc est préconisée, facilitant la prise en charge de la diarrhée. Le traitement de masse en période épidémique n'est par contre pas recommandé par l'OMS car il ne diminue pas le risque de dissémination et augmente le risque de sélection de souches résistantes.

Photo 3. Réhydratation veineuse des cholériques et mesure du volume de la diarrhée sur des lits de camp aménagés (ADIMI)

5. Prévention

Le choléra relève d'une contamination féco-orale. Il convient d'isoler les malades et de rechercher des cas dans leur entourage. Les selles et les vomissements sont décontaminés par de l'eau de Javel. La prévention générale

repose sur l'accès à l'eau potable et aux installations sanitaires et l'information sur les règles élémentaires d'hygiène (lavage des mains, hygiène alimentaire, utilisation des installations sanitaires). Les vaccins anti-cholériques commencent à être utilisés en cas d'épidémie en association avec des interventions portant sur la sécurisation de l'eau de boisson, la promotion de l'hygiène des mains et le traitement par antibiotiques des sujets contacts. Dans le cadre du Règlement Sanitaire International (2005) (voir le chapitre « Épidémiologie des maladies transmissibles… »), la notification officielle de tous les cas de choléra n'est plus obligatoire.

Prévention du choléra chez les voyageurs

Le risque est faible : environ 1/50 000 voyageur et variable selon l'existence d'épidémie dans les pays visités et les activités du voyageur.

Prévention : conseils alimentaires et d'hygiène des mains afin d'éviter les maladies à transmission féco-orale.

Le vaccin oral (ex : Dukoral®) protège contre *V. cholerae* O1 mais pas contre le sérovar O139 ni contre les autres vibrions. Son indication concerne surtout le personnel de l'aide humanitaire travaillant dans des camps de réfugiés en période épidémique et les pèlerins se rendant en zone endémo-épidémique.

Nom marque	Dosage Age	Production	Voie	Schéma	Délais efficacité	Contre indication	Effets second.
Dukoral®	$1{,}10^{11}$ bactéries + 1 mg tox B > 2 ans	Inaba classique et El Tor Ogawa Inactivé + tox B recombinant	Solution buvable prise dans les 2 heures après reconstitution (cf RCP) : - suspension (+ bicarbonate de Na) ou - granules effervescents (sachet à dissoudre dans un verre d'eau)	Primovaccination Primo vaccination : 2 doses pour les plus de 6 ans et 3 doses pour les moins de 6 ans, strictement séparées de 1 à 6 semaines, sinon reprendre la primo vaccination Rappel : une dose dans les 2 ans pour les plus de 6 ans et dans les 6 mois pour les 2 à 6 ans sans rappel ; au delà des délais, reprendre la primo vaccination	7 j après 2 ou 3 doses	Hyper-sensibilité à un composant du vaccin enfant < 2 ans	Mineurs

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cholera

https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cholera

Peste

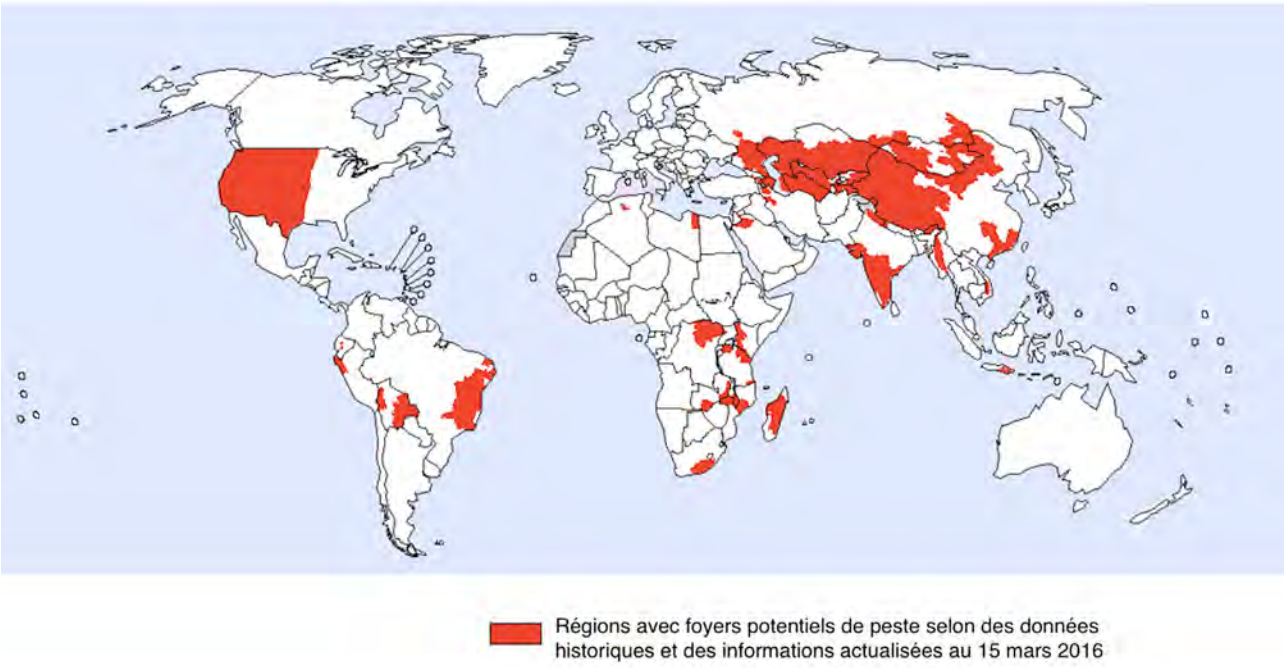
1. Épidémiologie

La peste, due à *Yersinia pestis*, également appelé bacille de Yersin, bactérie coccobacille Gram négatif, découvert par Yersin en 1894, est une zoonose des rongeurs, transmise à l'homme le plus souvent par les puces.

Plusieurs pandémies ont marqué l'Histoire mais des cas humains sous forme sporadique ou de petites épidémies surviennent encore en Afrique, en Asie et dans les Amériques. De 2010 à 2015, un total de 3 248 cas de peste humaine, dont 584 décès, ont été notifiés à l'OMS. Madagascar (hauts plateaux) et la République Démocratique du Congo (Nord-Est) représentaient 90 % des cas notifiés pour l'Afrique qui reste aujourd'hui le continent le plus atteint (90 % des cas mondiaux). En 2017, à Madagascar où la peste est endémique, une épidémie de plus de 2 500 cas, en grande majorité pulmonaire et en milieu urbain, a sévi, provoquant près de 200 décès. Des cas de peste sont aussi signalés presque chaque année en Inde, en Chine, en Mongolie, au Pérou, en Bolivie et dans l'ouest des Etats Unis (figure 1).

La peste est entretenue en zones rurales par les rongeurs sauvages. Leur contamination est consécutive à la piqûre de puces infectées, à l'inhalation de poussières des terriers où les bacilles se conservent pendant plusieurs mois, ou à l'ingestion de cadavres d'animaux pesteux. Des chasseurs peuvent contracter la maladie dans ces foyers naturels et pérennes de peste. Si des rats, tels *Rattus rattus* (rat noir) ou *Rattus norvegicus* (surmulot), entrent en contact avec ces rongeurs sauvages, ils acquièrent l'infection et, très sensibles, en meurent rapidement. Leurs puces, du genre *Xenopsylla cheopis* piqueront alors d'autres rats et accidentellement l'homme. Si de nouveaux cas humains apparaissent, la transmission peut devenir alors le fait de la puce de l'homme, *Pulex irritans*.

Figure 1. Distribution mondiale des foyers de peste (OMS)



Infectée à partir d'un rongeur sauvage ou d'un malade, la puce, 4 jours plus tard, est susceptible de transmettre les bacilles par régurgitation lors de la piqûre d'un nouvel hôte.

Les autres modes de contamination humaine sont plus rares : pénétration au travers d'une excoriation cutanée des bacilles contenus dans les déjections de puces ou dans des poussières, manipulation du cadavre d'un rongeur infecté ou inhalation d'aérosols de gouttelettes émis par un malade atteint de peste pulmonaire.

2. Physiopathologie

Après inoculation cutanée par piqûre de puce, les bactéries diffusent par voie lymphatique aux ganglions satellites. Elles se multiplient et provoquent en ce site une réaction inflammatoire avec des foyers nécrotiques. En l'absence de traitement antibiotique, la dissémination des bactéries par voie lymphatique et sanguine est possible.

Cette diffusion peut être à l'origine d'une atteinte pulmonaire dite secondaire. L'apparition d'un choc septique, avec atteinte multiviscérale et syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, est fréquente.

La peste septicémique peut aussi résulter d'une piqûre intracapillaire d'une puce ou du contact direct d'une peau lésée avec des matières infectées par les bactéries.

La contamination par voie respiratoire est à l'origine de la peste pulmonaire dite primitive.

3. Clinique

A l'exception d'infections asymptomatiques dont l'existence est attestée par la sérologie, la peste humaine se présente essentiellement selon trois formes cliniques.

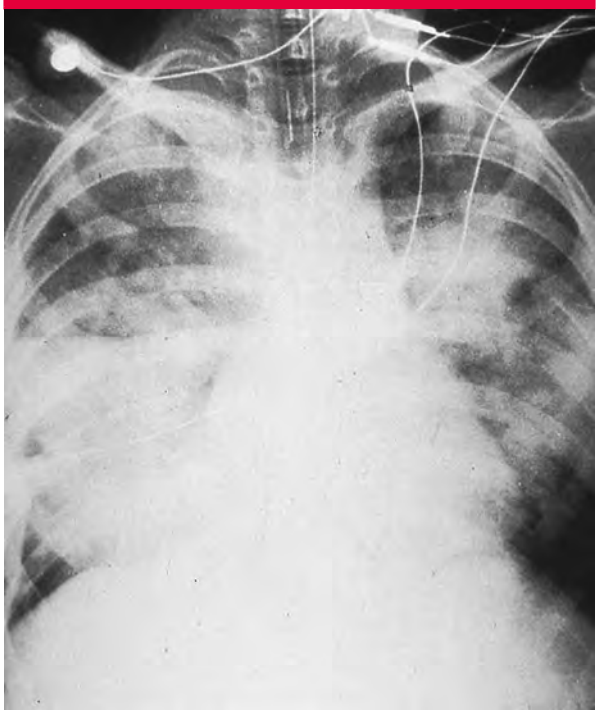
3.1. Peste bubonique

C'est la plus fréquente. Après une incubation de 2 à 6 jours, le début est brutal, marqué par un malaise, des frissons, une fièvre à 39° - 40 °C, des nausées, des vomissements et des douleurs diffuses. Il est exceptionnel qu'une phlyctène soit visible au point de piqûre de la puce. Après quelques heures, apparaît au voisinage du point d'inoculation le bubon, le plus souvent de siège inguinocrural, plus rarement axillaire, cervical, épitrochléen ou poplité. Il correspond à une hypertrophie d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques qui sont très douloureux et fixés par une périadénite sur les plans profonds et superficiels. La taille du bubon peut atteindre dix centimètres. En l'absence de traitement, le taux de létalité varie de 30 à 60 %. Dans les autres cas, vers le 7e jour, le bubon se fistulise, laissant s'écouler une sérosité purulente ou sanguinolente alors que les signes généraux s'amendent lentement. La peste bubonique n'est pas contagieuse.

3.2. Peste pulmonaire

Dans le cas d'une peste primitive, l'incubation varie de quelques heures à 3 jours. Le début est brutal avec fièvre élevée et altération profonde de l'état général. Le malade est dyspnéique, cyanosé, tousse et expectore des crachats abondants, spumeux, striés de sang. La radiographie thoracique montre des images alvéolo-interstitielles bilatérales avec zones de condensation traduisant une broncho-pneumonie (photo 1). L'évolution, avant l'antibiothérapie, était toujours mortelle par détresse respiratoire aiguë en 1 à 3 jours. La peste pulmonaire est contagieuse de personne à personne.

Photo 1. Peste pulmonaire



3.3. Peste septicémique

Jadis constamment fatale, cette forme, où manque tout signe de localisation, associe un syndrome infectieux sévère, un syndrome hémorragique et des signes de défaillance multiviscérale.

3.4. Autres formes cliniques

Elles sont exceptionnelles, telles une atteinte méningée, conséquence d'une bactériémie, ou une pharyngite en cas de consommation d'un aliment contaminé.

4. Diagnostic

Le diagnostic doit être précoce. Le contexte géographique ou épidémiologique, telle une recrudescence de la mortalité des rats, doit éveiller l'attention.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose avec une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Le pus aspiré par ponction du bubon, le sang prélevé ou les crachats émis sont placés dans un milieu de transport spécial. La coloration des frottis obtenus montre des coccobacilles de 1 à 3 µm, capsulés, à Gram négatif ou de coloration bipolaire par divers autres colorants. Les prélèvements seront cultivés sur gélose au sang en 48 heures à 28 °C.

Des tests sérologiques existent mais leur intérêt réside surtout dans la surveillance épidémiologique.

Des techniques de PCR sont disponibles dans de rares laboratoires.

Un test de diagnostic rapide sur bandelette immuno-hématique reposant sur la mise en évidence de l'antigène capsulaire F1 a été mis au point récemment à l'Institut Pasteur de Madagascar. Utilisable sur de nombreux prélèvements (pus, crachats, sérum, urine, biopsies tissulaires), il donne des résultats en 15 minutes avec une sensibilité de 80 % et une spécificité proche de 100 % sur les souches locales.

L'examen du cadavre des malades suspects ou des rongeurs met en évidence dans les ganglions, le foie, les poumons et surtout la rate, des lésions hémorragiques diffuses où les bacilles de Yersin sont très nombreux.

5. Traitement

L'antibiothérapie a transformé le pronostic des patients. Une fois les prélèvements pratiqués, doit être utilisé en urgence l'un des antibiotiques suivants : streptomycine (50 mg/kg/j), doxycycline (200 mg/j chez l'adulte), ciprofloxacine (500 mg/12h *per os* ou 400 mg/12h IV). Les bacilles de la peste restent sensibles au cotrimoxazole, aux aminosides et à la ceftriaxone. Pénicillines et macrolides sont inefficaces. La durée d'administration est de 10 jours. L'association d'une réhydratation intraveineuse est souvent nécessaire pendant les premières heures. L'application locale de glycérine sur le bubon procure un effet antalgique.

6. Prévention

La peste doit être déclarée aux autorités nationales et internationales (OMS). Les vêtements du malade, sa maison, sa literie et tout objet avec lesquels il est entré en contact seront désinsectisés par la perméthrine et désinfectés. Il y a aussi indication formelle de traiter par insecticide toutes les habitations de la région menacée. Le malade atteint de peste pulmonaire doit être placé en isolement respiratoire strict. Selon le règlement sanitaire international, la période d'isolement pour les sujets contacts est de 6 jours, durée maximale d'incubation de la maladie.

Le personnel sanitaire sera protégé par un masque, au mieux de type FFP2, un tablier, des gants et des lunettes. Les prélèvements seront manipulés à l'aide de gants avec précaution afin d'éviter la formation d'aérosols à partir de fluides infectés. Ce personnel sera soumis, en cas d'exposition accidentelle ainsi que l'entourage du malade et les sujets contacts, à une chimioprophylaxie par doxycycline (200 mg/j en 1 prise par jour) ou ciprofloxacine (500 mg 2 fois par jour) pendant une semaine chez l'adulte (cotrimoxazole chez l'enfant et la femme enceinte).

La prophylaxie générale consiste à lutter d'abord contre les puces par la pulvérisation d'insecticides, puis contre les rats en empêchant leur accès aux habitations et aux greniers. Les zones portuaires seront particulièrement surveillées. L'éradication de la peste par la destruction des rongeurs sauvages est difficile ; mieux vaut informer la population des régions endémiques sur la reconnaissance des premiers signes de cette maladie.

Plusieurs vaccins sont en cours de développement.

Recommandations aux voyageurs

Le risque pour un voyageur de contracter la peste est très faible car les foyers ruraux d'endémie sont connus et relativement limités à travers le monde. Il faut éviter de camper près de terriers, de manipuler des rongeurs, vivants ou morts et se protéger des piqûres de puces par des répulsifs cutanés à base de diéthyl-toluamide (DEET).

Sites web (accès libre) recommandés concernant le chapitre :

https://apps.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/fr/index.html

https://www.cdc.gov/plague/index.html

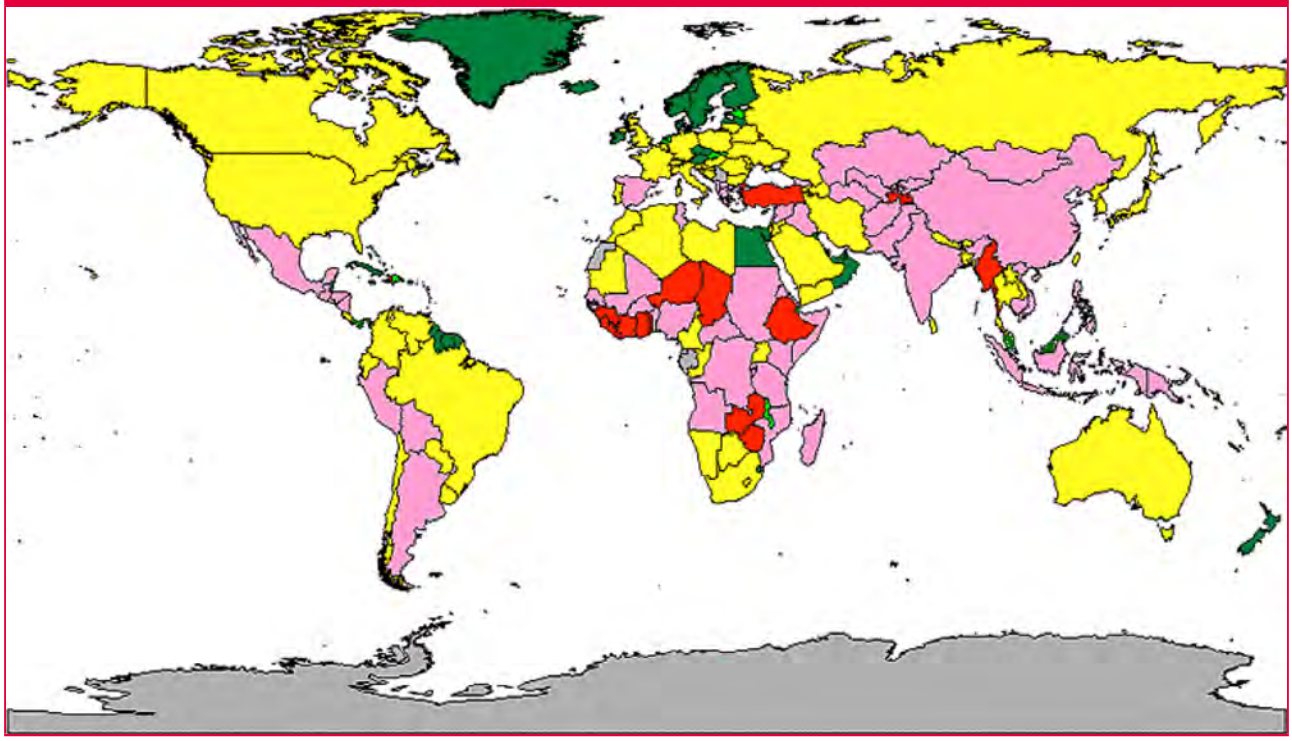
https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/peste

Charbon

1. Épidémiologie

Le charbon (anthrax pour les Anglo-Saxons) est une zoonose due à une bactérie sporulée, *Bacillus anthracis*, atteignant essentiellement les animaux herbivores et, de façon accidentelle, l'homme. Le charbon animal qui touche principalement les ruminants, est endémique dans de nombreux pays particulièrement en Amérique Centrale et du Sud, Afrique et Asie (figure 1).

Figure 1. Répartition géographique du charbon animal dans le monde
(d'après OMS)



Chez les humains, entre 2 000 et 20 000 cas de charbon d'origine « naturelle » surviennent annuellement dans le monde. Il s'agit le plus souvent de cas sporadiques, mais des épidémies sont régulièrement rapportées. Au sein d'une population, l'incidence des cas dépend du niveau d'exposition aux animaux contaminés. Elle est influencée par les conditions socio-économiques, la qualité de la surveillance vétérinaire, les traditions et les comportements alimentaires.

Le véritable réservoir de bactéries est le sol où la spore peut survivre de nombreuses années (champs maudits). La saison des pluies est particulièrement favorable à la résurgence des spores (ravinement des sols) et à leur concentration (ruissellement puis évaporation) à l'origine de la réactivation périodique des foyers frappant les animaux sauvages et domestiques. Les herbivores (bovins, ovins, caprins, chevaux) se contaminent par l'ingestion de spores lors du pâturage. La maladie peut également toucher certains carnivores sauvages qui s'infectent directement en consommant la viande ou les cadavres d'animaux malades. Les tabanidés (insectes de la familles des taons) peuvent par ailleurs servir de vecteurs mécaniques.

Dans le contexte de transmission naturelle, l'homme est contaminé lors d'exposition aux animaux malades, aux produits d'animaux contaminés. La maladie humaine existe sous trois formes : cutanée, digestive et pulmonaire.

Le charbon est transmis à l'homme le plus souvent par voie cutanée, au niveau d'une excoriation, par contact avec l'animal malade ou sa dépouille (charbon industriel des équarisseurs, vétérinaires, éleveurs). La transmission est plus rarement digestive, par absorption de lait cru ou de viande peu cuite infestée, ou pulmonaire par inhalation de spores (laines, poils, cuirs, peaux, poudres d'os). La transmission par voir intraveineuse (toxicomanie aux opia-

cés) est possible avec des cas groupés rapportés en Allemagne et en Écosse chez des consommateurs d'héroïne. L'affection humaine se traduit, dans 95 % des cas, par une atteinte cutanée, la pustule maligne, répondant à l'antibiothérapie. Dans 5 % des cas, on observe une atteinte viscérale grave, le plus souvent fatale, dont la localisation est fonction du mode de contamination.

Bacillus anthracis est un agent biologique susceptible d'être utilisé comme arme de bioterrorisme. En 2001, des spores d'anthrax en poudre ont été délibérément placées dans des lettres qui ont été expédiées par l'intermédiaire du service postal des États-Unis. Vingt-deux personnes dont 12 manipulateurs de courrier, ont contracté l'anthrax et 5 personnes sont décédées.

2. Physiopathologie

Bacillus anthracis est un gros bacille, droit, immobile, à Gram positif, aérobie. Il existe sous deux formes.

La forme sporulée ou «dormante» : de formation rapide en conditions favorables (O_2 libre, température), elle constitue la forme de résistance de la bactérie avec persistance jusqu'à plus de 100 ans dans l'environnement si la composition du sol est adéquate. Le processus de sporulation se déroule en 24 à 48 h après le contact entre les fluides provenant de la carcasse d'un animal infecté et l'air extérieur.

La forme végétative : suite à la pénétration des spores dans l'organisme, généralement par ingestion, il se produit une germination des spores et production d'une capsule qui permet au bacille de résister à la phagocytose et de se disséminer dans l'organisme. Le bacille sécrète alors deux toxines composées de trois protéines distinctes : LF (facteur létal), PA (antigène protecteur) et EF (facteur œdématogène), atoxiques séparément, mais qui, groupés deux par deux, donnent les toxines œdématogénes et létales.

L'action pathogène de *Bacillus anthracis* résulte de toxines contenues dans deux plasmides :
- pX01 où sont localisés les gènes encodant pour le facteur œdematogène (EF), le facteur létal (LF), et l'antigène protecteur (PA) ;
- pX02 où sont localisés les gènes encodant la capsule.

L'expression de ces facteurs de virulence, en réponse à des signaux spécifiques de l'hôte mammifère (température de 37 °C et teneur en CO_2 de 5 %) provoque toxémie et septicémie.

3. Clinique

3.1. Charbon cutané

C'est la manifestation la plus fréquente (95 % des cas). Le point d'inoculation siège la plupart du temps aux mains et avant-bras, à la face ou au cou.

L'incubation dure en moyenne de 3 à 5 jours (extrêmes : 1 à 17 jours) La lésion cutanée primaire est une petite papule érythémateuse, indolore, souvent prurigineuse. En 24 à 36 heures, la papule s'agrandit, se transforme en vésicule qui se nécrose en son centre et s'assèche pour former une escarre. En 5 à 7 jours, l'aspect est alors caractéristique : escarre indolore, sèche, noirâtre en son centre, reposant sur un bourrelet œdémateux inflammatoire et ferme sur lequel apparaissent des vésicules au contenu citrin. L'œdème est volontiers plus étendu au niveau de la face et du cou que sur les membres. Une adénopathie satellite est fréquente, la fièvre discrète (≤ 38 °C) et l'état général conservé.

La lésion guérit dans 90 % des cas en 1 à 2 semaines, mais une bactériémie est possible en l'absence de traitement. L'œdème malin est une complication rare caractérisée par un œdème extensif, des lésions cutanées bulleuses multiples autour de la lésion initiale et des signes de choc.

3.2. Charbon d'inhalation

Il fait suite à l'inhalation de spores. Improprement appelé forme pulmonaire, il ne s'agit pas d'une pneumonie mais d'une atteinte primitive des ganglions médiastinaux.

La maladie évolue typiquement en deux temps. L'incubation varie de 1 à 6 jours (maximum 6 semaines). La période initiale est marquée par le début insidieux d'une fièvre modérée, avec malaise, fatigue, myalgies, toux non productive et sensation d'oppression précordiale. Une petite amélioration de l'état clinique est observée au bout de 2 à 4 jours.

La deuxième phase survient alors brutalement avec un tableau de fièvre élevée avec détresse respiratoire associant dyspnée, cyanose, stridor (lié à la compression de la trachée par les adénopathies médiastinales) et choc septique. Un œdème sous-cutané thoracique et cervical est possible.

À l'examen pulmonaire, on retrouve des râles humides, crépitants et, parfois, un syndrome pleural. Une splénomégalie est possible. L'état de conscience est conservé jusqu'au décès, sauf en cas d'atteinte méningée.

Sur le plan biologique, l'hyperleucocytose est modérée. La radiographie thoracique montre typiquement un élargissement médiastinal évocateur, une pleurésie et, le plus souvent, l'absence d'infiltrat.

En l'absence de traitement, la létalité varie entre 85 et 90 %. Le délai moyen entre le début des symptômes et le décès est de 3 jours. Le charbon pulmonaire n'est pas contagieux, il n'y a pas de transmission interhumaine par voie aérienne.

3.3. Charbon gastro-intestinal

Il est lié à la consommation de viande contaminée absorbée crue ou peu cuite, ou de lait d'animaux malades.

L'incubation varie entre 1 et 7 jours. Les symptômes associent de la fièvre, des douleurs abdominales diffuses, des nausées, des vomissements avec hématémèse, mélaena. Une constipation peut s'observer ou, au contraire, une diarrhée parfois sanglante. Deux à 4 jours après le début des symptômes, alors que les douleurs régressent, une ascite se développe.

La létalité est supérieure à 50 %, dans un contexte de choc toxique et hypovolémique.

3.4. Charbon oro-pharyngé

Il est secondaire à l'ingestion d'aliments contaminés avec diffusion des germes au travers de l'oropharynx vers les tissus sous-cutanés cervicaux. Il est caractérisé par un œdème sous-maxillaire et cervical et des adénopathies locales dans un contexte fébrile avec dysphagie et dyspnée.

3.5. Forme de l'héroïnomane

Des cas groupés d'infections liées à des injections d'héroïne contaminée par des spores de charbon sont régulièrement décrits. Ces formes réalisent une infection de la peau et des tissus sous cutané à partir du point d'injection. L'escarre typique est rarement présent. Le tableau clinique est aspécifique (infection de la peau et des tissus mous en contexte fébrile). L'absence ou la faible intensité des douleurs doit faire évoquer le diagnostic, souvent tardif, et responsable (voir le chapitre « Infections chez les usagers de drogue »).

3.6. Méningite méningo-encéphalite charbonneuse

Elle peut compliquer toutes les localisations du charbon, cutanées, mais surtout viscérales par dissémination hématogène (septicémie charbonneuse) ou lymphatique. Elle se traduit souvent par un tableau encéphalitique. Le liquide céphalorachidien est hémorragique. La létalité est proche de 100% en l'absence de traitement antibiotique.

4. Diagnostic

Le diagnostic clinique du charbon cutané est en général facile alors que les symptômes du charbon pulmonaire ou gastro-intestinal n'ont aucune spécificité.

Le diagnostic microbiologique repose sur la mise en évidence de *B. anthracis* à l'examen direct après coloration de Gram et après culture :

- sur les hémocultures, systématiques quelle que soit la localisation ;
- sur les prélèvements d'une lésion cutanée ;
- sur le liquide pleural, l'ascite, le liquide céphalo-rachidien.

Lors du charbon pulmonaire, l'examen des crachats est négatif.

L'antibiogramme doit être systématique (pénicilline, doxycycline, ciprofloxacine)

En cas de suspicion clinique de charbon, les prélèvements doivent être pris en charge par un laboratoire de biologie référent de niveau de sécurité P3, susceptible de confirmer le diagnostic par biologie moléculaire.

5. Traitement

5.1. Traitement curatif

Bacillus anthracis est sensible à la pénicilline G et à l'amoxicilline dans 90% des cas, des résistances étant décrites par sécrétion de pénicillinase. Il est habituellement sensible aux carbapénèmes, aux fluoroquinolones, aux cyclines, aux macrolides et lincosamides, à la rifampicine, aux aminoglycosides, à la vancomicine et au chloramphénicol. Il est naturellement résistant aux céphalosporines de 3e génération et au cotrimoxazole. Les antibiotiques utilisables sont mentionnés dans le tableau 1.

Les recommandations de l'OMS et des CDC diffèrent quant à la place de la pénicilline et de l'amoxicilline (après antibiogramme pour les CDC, en probabiliste pour l'OMS).

Dans le cadre du charbon cutané d'origine naturelle, une monothérapie par voie orale est recommandée (fluoroquinolones ou clindamycine selon les CDC, pénicilline ou amoxicilline selon l'OMS) pour une durée de 7 à 10 jours.

Le charbon systémique sans signes méningés relève d'une monothérapie par fluoroquinolones IV (carbapénèmes et vancomycine en alternative possible, mais disponibilité limitée dans les pays du Sud) ou d'une bithérapie par pénicilline G ou amoxicilline IV associé à un inhibiteur de la synthèse protéique (clindamycine, linézolide, doxycyline ou rifampicine) pour une durée de 14 jours.

En cas d'atteinte méningée, une trithérapie par fluoroquinolone, béta-lactamine (carbapénème ou pénicilline G ou A en fonction de la sensibilité de *B. anthracis*) et inhibiteur de la synthèse protéique (clindamycine, linézolide, doxycyline, rifampicine ou chloramphénicol) est recommandée pour une durée de 14 jours et jusqu'à résolution des symptômes.

Tableau 1. Antibiotiques utilisables pour le traitement du charbon

Molécule	Adulte	Enfant
Pénicilline *Per os* (V) Injectable IM Injectable IV	 500 mg * 4/j 1.2 MUI/12h 4 MUI/4h	 50 mg/kg/j en 4 prises 50 000 UI/kg/j 400 000 UI/kg/j en 6 injections
Amoxicilline *Per os* IV	 1 g/8h 200 mg/kg/j en 6 injections	 > 20 kgs 500 mg/8h < 20 kgs 40 mg/kg/j en 3 prises idem
Carbapénèmes **Méropénème IV**	 2 g/8h	 40 mg/kg/8h
Ciprofloxacine *Per os* IV	 500 mg/12h 400 mg/12h	 30 mg/kg/j en 2 à 3 prises/j
Doxycycline *per os* (> 8 ans)	200 mg puis 100 mg/12h	> 45 kgs 100 mg/12h < 45 kgs 2,2 mg/kg/12h
Clindamycine *per os* ou IV	600-900 mg/ 8h	25 mg/kg/8h
Rifampicine *per os* ou IV	20 mg/kg/j en 2 prises	idem
Vancomycine IV	60 mg/kg/j en 3 injections ou en continu	idem
Chloramphénicol *per os* ou IV	50 mg/kg/j en 4 injections	idem

Les thérapies anti-toxiniques (immunoglobulines spécifiques, anticorps monoclonaux) ne seront pas abordées ici.

5.2. Traitement symptomatique

Dans les atteintes systémiques, le traitement symptomatique du choc, de l'atteinte respiratoire et des troubles hydro-électrolytiques est nécessaire. La corticothérapie dont le bénéfice est discuté, peut être proposée en cas d'œdème de la face et du cou, d'œdème extensif et de méningite.

6. Prévention

6.1. Surveillance et contrôle

En l'absence de vaccin anti-charbonneux humain disponible, la prévention repose sur la surveillance et le contrôle de la maladie animale par la vaccination. Les mesures d'hygiène visent à éviter la transmission de la maladie de l'animal à l'homme (destruction des cadavres par incinération, respect des précautions dans leurs manipulations, hygiène dans les secteurs industriels exposés).

6.2. Prophylaxie pré-exposition (tableau 2)

Il existe deux types de vaccin pour les personnes à haut risque qui sont exposées à *B. anthracis* du fait de leur profession (par exemple les militaires aux Etats Unis), un filtrat acellulaire et un vaccin vivant atténué, mais ils ne sont distribués commercialement que dans quelques pays.

6.3. Prophylaxie post-exposition

Dans certaines situations présentant un risque de contamination humaine, la prévention de la maladie peut être obtenue par un traitement antibiotique débuté le plus tôt possible après l'exposition. Le risque de charbon humain après contact avec un animal charbonneux étant faible, les indications du traitement préemptif doivent être restreintes. Les antibiotiques utilisables sont la doxycycline, la ciprofloxacine et l'amoxicilline pour les souches sensibles. La durée du traitement recommandée est de 10 jours pour les expositions cutanées ou digestives. Pour les expositions par voie respiratoire ou en cas de doute vis-à-vis du type d'exposition, la durée est de 60 jours.

7. Législation

La maladie du charbon, animale et humaine, fait partie des maladies soumises à contrôle et surveillance internationale, selon les codes et règlements de l'OMS et de l'OIE (Office international des épizooties ou organisation mondiale de la santé animale) (voir le chapitre « Une seule santé (One Health) »).

En France, elle est sur la liste des maladies infectieuses à déclaration obligatoire depuis 2002.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Site de la Food and Agriculture Organization of the United Nations :

https://www.fao.org/3/i6124e/i6124e.pdf

Site du Center of Diseases Control :

https://www.cdc.gov/anthrax/pdf/evergreen-pdfs/anthrax-evergreen-content-french-508.pdf

Document de l'OIE et de l'OMS :

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/97503/9789241547536_eng.pdf;jsessionid=003E4CB5AAD31549020CE29C895CCC79?sequence=1

Brucellose

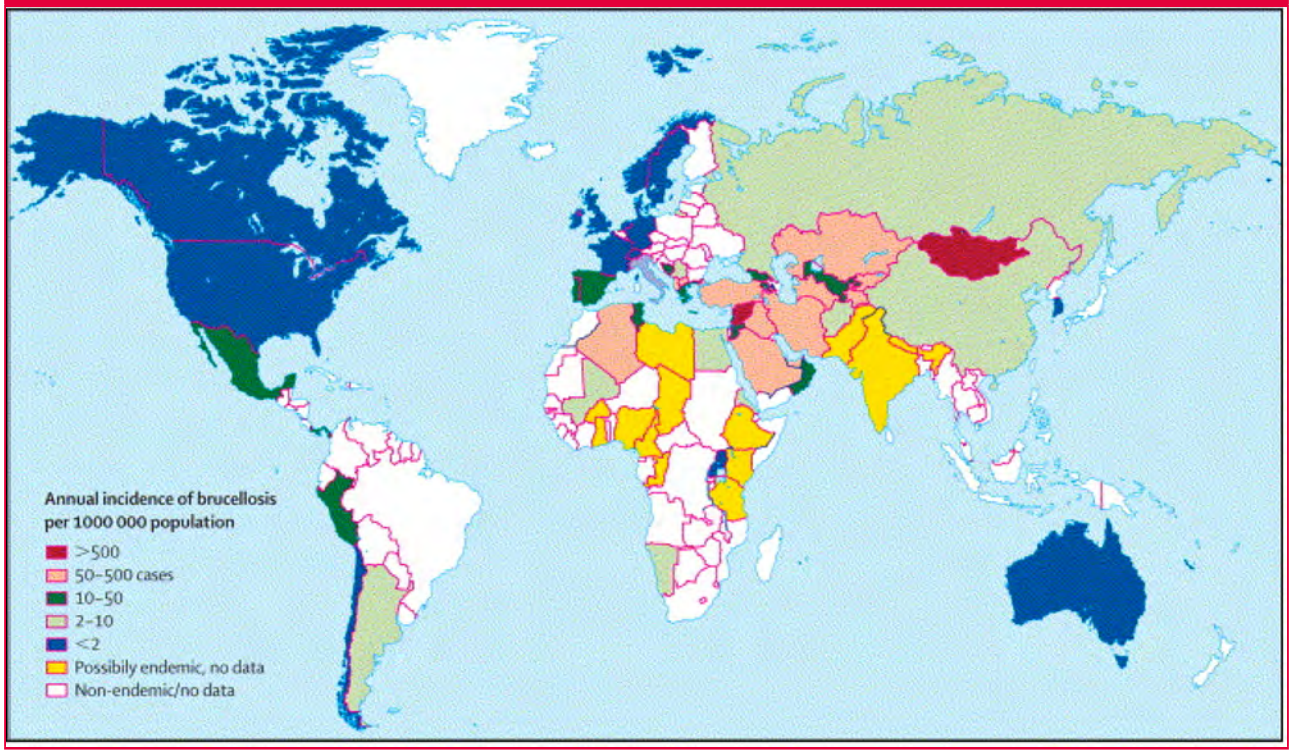
La brucellose est une zoonose due à un petit coccobacille à Gram négatif aérobie strict, intracellulaire facultatif, du genre *Brucella* dont il existe différentes espèces, parmi lesquelles *B. melitensis, B. abortus, B. suis* et *B. canis* sont les plus fréquentes. La brucellose sévit surtout en zone rurale et d'élevages.

1. Épidémiologie

1.1. Répartition de la brucellose

La brucellose est endémique dans de très nombreux pays, son éradication est presque acquise dans la plupart des pays occidentaux (figure 1). Actuellement les régions les plus touchées sont le pourtour sud de la Méditerranée, le Moyen-Orient (incidence de 1 à 78/100 000 habitants par an) et la péninsule arabique (voir le nombre de cas déclarés par pays dans le lien OIE en fin de chapitre).

Figure 1. Brucellose humaine. Incidence mondiale
(Pappas G, *et al. Lancet Inf Dis* 2009,6(2), 91-99)

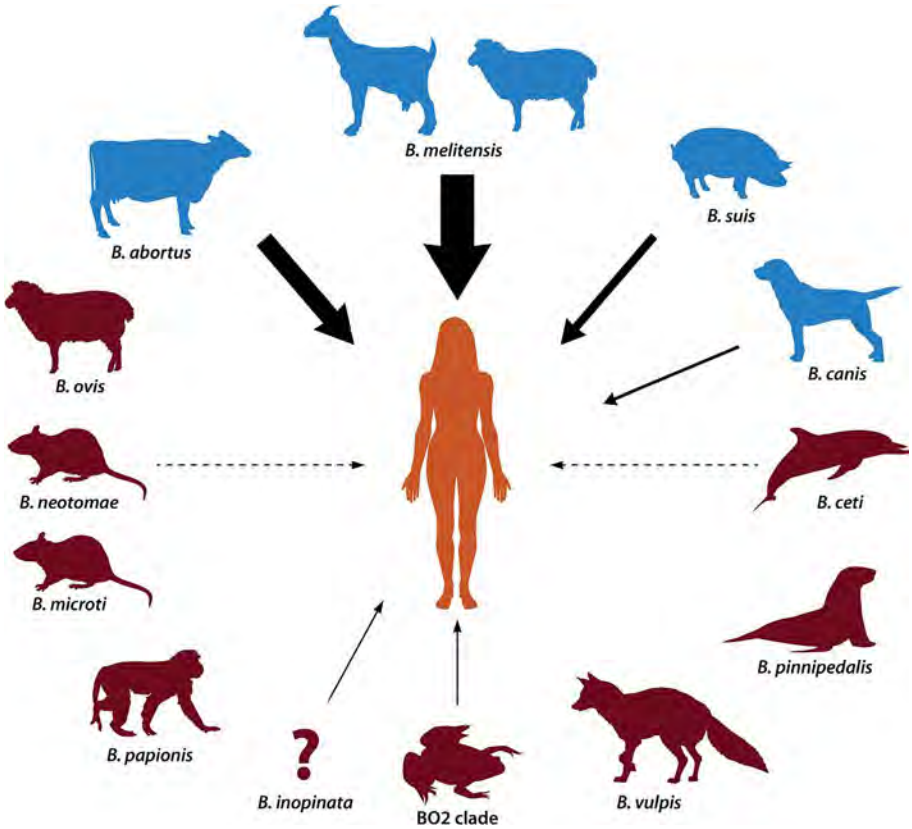


1.2. Réservoir de la bactérie

Il est exclusivement animal (figure 2). La première place est occupée par les ruminants domestiques (bovins, ovins, caprins) et les porcins. D'autres espèces peuvent être impliquées : camélidés, cervidés et même des mammifères marins (dauphins et baleines). Les amphibiens sont également porteurs de *Brucella*, dont les phénotypes atypiques les rendent difficiles à identifier comme tel. Chez les animaux, la brucellose est responsable d'infections génitales à l'origine de troubles reproductifs (avortements, stérilité). La notion de lien entre une espèce animale et une espèce de *Brucella* est classique mais non absolue : *B. melitensis* préférentiellement infecte les ovins et les caprins, *B. abortus* domine chez les bovins, *B. suis* est spécifique des porcs.

Les bactéries peuvent survivre plusieurs mois dans le milieu extérieur, en particulier dans les fumiers humides ou desséchés.

Figure 2. Différentes espèces de *Brucella* (Suarez-Esquivel et al., Int J Mol Sci, 2020)



Légende : Différentes espèces du genre *Brucella*, espèces animales préférentiellement porteuses et l'implication en pathologie humaine. En bleu : les espèces animales connues pour leur transmission à l'homme. En rouge : pas de transmission à l'homme connue.

1.3. Contamination humaine

Elle est directe ou indirecte : les produits d'avortement, les placentas, les sécrétions génitales, les litières et les cultures bactériennes sont avec le bétail, les sources de contamination chez les sujets professionnellement exposés (éleveurs, vétérinaires, employés d'abattoirs, bouchers, bactériologistes, techniciens de laboratoire).

La pénétration de la bactérie est cutanée (à la faveur d'une excoriation) ou via les muqueuses, surtout digestive.

Les contaminations non professionnelles sont généralement indirectes, essentiellement alimentaires (laits et produits laitiers non pasteurisés, crudités contaminées par les engrais d'origine animale).

La contamination interhumaine (au cours de la grossesse, de l'allaitement, ou de relations sexuelles) est exceptionnelle.

La brucellose est classée M.O.T (Micro-Organismes et Toxines) et agent potentiel de bioterrorisme de catégorie B.

2. Physiopathologie

Après la contamination, les germes gagnent les relais lymphatiques ganglionnaires où ils se multiplient. Cette phase d'incubation silencieuse dure 1 à 4 semaines. Elle est suivie d'une phase d'invasion qui correspond à un état septicémique (septicémie d'origine lymphatique) au cours duquel les germes atteignent les tissus riches en cellules réticulo-histiocytaires. A ce stade, les bactéries intracellulaires se multiplient en déterminant des lésions granulomateuses lympho-histiomonocytaires, responsables de lésions tissulaires focalisées notamment ostéo-articulaires, neuroméningées, hépatiques ou glandulaires qui caractérisent la phase secondaire de l'infection.

Dans certains cas, peut se développer une forme chronique ou troisième phase de l'infection qui correspond à un état d'hypersensibilité aux antigènes brucelliens à l'origine de manifestations fonctionnelles parfois intenses qui peuvent être associées à une symptomatologie focale.

3. Clinique

3.1. Brucellose aiguë septicémique

Première phase de l'infection, elle est fruste ou latente et de diagnostic difficile. Après une incubation de 1 à 3 semaines, elle réalise typiquement le tableau de fièvre ondulante sudoro-algique. Le début est insidieux avec une fièvre qui s'installe progressivement sur plusieurs jours, sans frissons, associée à des douleurs musculaires et articulaires, des courbatures, des sueurs abondantes, nocturnes et une asthénie.

L'examen clinique retrouve une hépatomégalie et une splénomégalie (dans 25 à 40 % des cas), quelques adénopathies périphériques ainsi que des râles bronchiques.

La fièvre va disparaître après 10 à 15 jours pour réapparaître après quelques jours. Trois à quatre ondulations peuvent ainsi se succéder (voir le chapitre « Fièvres prolongées »).

A ce stade peuvent exister différentes formes cliniques :
- soit paucisymptomatiques qui peuvent passer inaperçues ;
- soit pseudo-typhoïdiques avec fièvre en plateau ;
- soit graves comme les endocardites, les formes rénales, hépatiques, voire de rares formes polyviscérales malignes.

3.2. Brucellose secondaire focalisée

Elle peut succéder à une forme aiguë symptomatique ou être révélatrice de l'infection. À ce stade on peut observer :
- des formes ostéo-articulaires, les plus fréquentes (20 à 40 % des cas). Le tableau realisé est celui d'une spondylodiscite avec risque d'épidurite (figure 3), sacro-iliite, arthrite de hanche. D'autres localisations sont possibles (acromioclaviculaire, ostéites, plastron sternocostal). Elles se traduisent par une douleur localisée de l'article atteint ;
- des formes neuro-méningées : méningite à liquide clair, méningo-encéphalite, méningomyéloradiculite ;
- d'autres localisations sont possibles mais plus rares : hépatiques, génitales (orchite), cardiaques, pulmonaires, oculaires (kératites, uvéites),…

Figure 3. Spondylodiscite brucellienne. IRM
(P. Beurrier, CHU d'Angers)

3.3. Brucellose chronique

Elle se révèle longtemps après la contamination et peut faire suite aux formes précédentes ou être en apparence inaugurale. Deux types de manifestations sont possibles :

- soit des manifestations générales qualifiées d'état de « patraquerie » associant des troubles subjectifs dans lesquels domine l'asthénie physique, psychique et sexuelle associée à des algies diffuses et des sueurs au moindre effort. L'examen somatique est normal ;
- soit des manifestations focales traduisant des foyers focalisés quiescents ou peu évolutifs neuroméningés, articulaires ou viscéraux.

4. Diagnostic

Il repose sur des éléments d'orientation et des examens spécifiques.

Les éléments d'orientation :
- le contexte épidémiologique ;
- la leuconeutropénie habituelle associée à un syndrome inflammatoire modéré.

Les examens spécifiques :
- les hémocultures et la recherche du germe dans des liquides biologiques ou des prélèvements tissulaires sont possibles au cours des phases primaire et secondaire de l'infection, la pousse des bactéries est lente (2-4 semaines) et se fait dans des conditions de culture particulière (prévenir le microbiologiste) ;
- la sérologie fait appel à différents tests : séroagglutination de Wright (test de référence, positif après 10 à 15 jours), fixation du complément, réaction à l'antigène tamponné (card-test ou test au Rose Bengale : hémagglutination de dépistage), IFI, ELISA ;
- la technique d'amplification génique (PCR) est rapide et spécifique.

Au cours des formes hépatiques, marquées par une cholestase biologique, l'aspect histologique est celui d'une hépatite granulomateuse posant un problème diagnostic avec les autres granulomatoses hépatiques (tuberculose, histoplasmose...) tropicales.

En milieu tropical, la fièvre au long cours et les localisations osseuses mais aussi pulmonaires, génitales ou hépatiques de la brucellose peuvent prêter à confusion avec la tuberculose. Les spondylodiscites brucelliennes sont à distinguer de celles dues à des pyogènes.

5. Traitement et évolution

Le traitement antibiotique repose sur des antibiotiques actifs *in vitro* et à bonne diffusion tissulaire et intracellulaire *in vivo*.

Le choix se portera sur les cyclines (doxycycline, minocycline), antibiotiques de référence à la posologie de 200 à 300 mg/j (adulte) associées à :
- la rifampicine à la posologie de 15 mg/kg/j ;
- ou un aminoside (streptomycine en particulier) pendant les 3 premières semaines du traitement ;

Possibilité de fluoroquinolones + rifampicine.

Les autres antibiotiques (phénicolés, pénicilline A, cotrimoxazole) ont une activité discutée *in vivo*.

La durée du traitement dépend du stade évolutif.

Dans les formes aiguës, la durée de traitement est de 6 semaines. Le taux de rechute est inférieur à 5 %.

Dans les formes secondaires, notamment osseuses, la durée ne doit pas être inférieure à 3 mois.

6. Prévention

Elle repose sur le contrôle de la brucellose animale et sur des mesures préventives collectives et individuelles.

Réduction de la prévalence de la zoonose :
- dépistage sérologique régulier des cheptels. La vaccination des animaux est interdite en France car elle fausse la politique d'éradication par le dépistage ;
- abattage des animaux infectés ;
- surveillance des produits laitiers ;

- vaccination des animaux par les vaccins vivants atténués S19 et RB51 pour les bovins ; Rev 1 pour les ovins et caprins.

L'élimination de la brucellose bénéficie de l'intégration des interventions en santé humaine et animale dans le cadre de l'initiative « Une seule santé" (One Health) ».

Précautions individuelles :
- mesures classiques de protection « contact » pour les professions exposées, cuisson des aliments, ébullition du lait, pasteurisation des produits laitiers ;
- la vaccination des professionnels exposés est abandonnée du fait de la virulence des vaccins atténués actuellement disponibles (réservés aux animaux).

Recommandations aux voyageurs séjournant en zone d'endémie
Prévention : - éviter la consommation de lait cru, de laitages non pasteurisés et de crudités - hygiène des mains - éviter le contact avec le bétail - aucun vaccin n'est disponible
Au retour : - les cas humains autochtones ayant quasiment disparu en France, la brucellose y est devenue majoritairement une maladie d'importation - la brucellose est, en France, une maladie à déclaration obligatoire (novembre 2010)

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Sites de l'OMS :

https://www.who.int/publications/i/item/9789241547130
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis

Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Cas humains de brucellose par pays :
https://www.oie.int/fr/maladie/brucellose/

Site de l'ANSES :
https://www.anses.fr/fr/content/la-brucellose#:~:text=L'incidence%20de%20la%20brucellose,aliments%20import%C3%A9s%20de%20ces%20pays

Leptospiroses

1. Épidémiologie

Les leptospires sont des bactéries spiralées mobiles aérobies, appartenant à l'ordre des Spirochaetales, d'une longueur de 6 à 20 µm et un diamètre d'environ 0,1 µm (photo 1). Le genre Leptospira comprend des espèces saprophytes (ex : *L. biflexa*) et des espèces pathogènes (ex : *L. interrogans*) ainsi que des espèces dites intermédiaires. Les leptospires sont aussi classés en plus de 300 sérovars regroupés en une trentaine de sérogroupes (sérovars antigéniquement proches). La souche *Leptospira interrogans* du serogroupe Icterohaemorrhagiae, anciennement appelée souche de Verdun, est la plus souvent retrouvée.

Photo 1. Leptospires. Coloration argentique

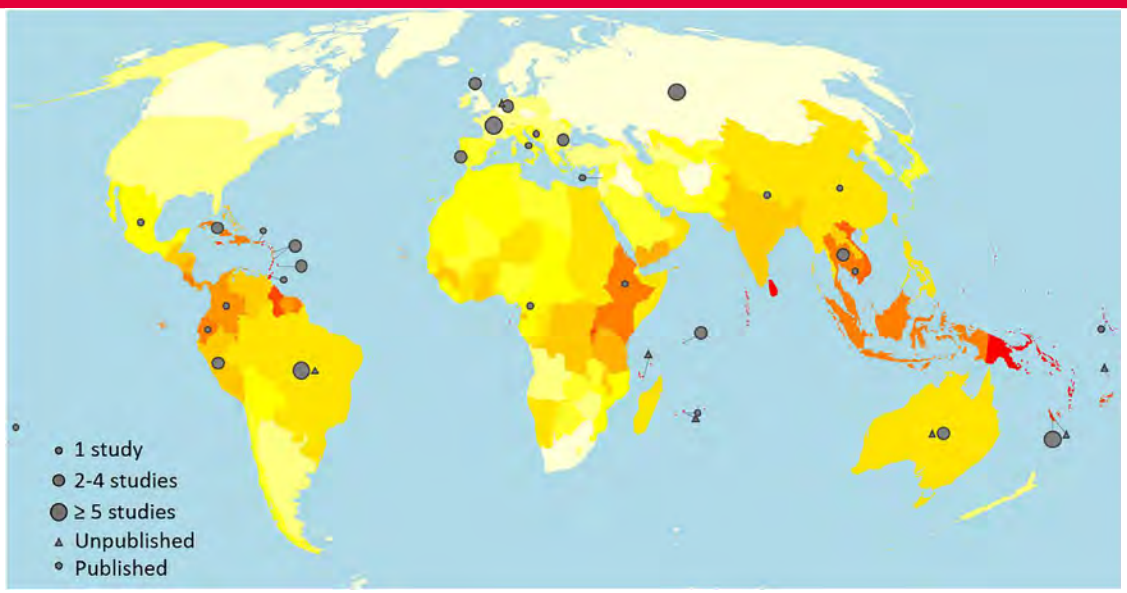
La leptospirose est la zoonose la plus largement répandue dans le monde. Plus d'un million de cas estimés chaque année et plus de 58 000 décès. Son incidence est plus élevée en région tropicale où la chaleur et l'humidité sont favorables à la survie prolongée des bactéries dans l'environnement (figure 1). La leptospirose est un problème de santé publique émergent, en particulier du fait de l'expansion non contrôlée de la population des bidonvilles dans de nombreux pays tropicaux. Les conditions de vie dans ces bidonvilles et la présence de rats rendent leurs habitants particulièrement vulnérables. C'est également l'une des infections les plus souvent diagnostiquées au retour des pays tropicaux, notamment d'Asie, d'Amérique latine et du pacifique avec la dengue comme diagnostic différentiel.

L'homme est un hôte accidentel dans un cycle impliquant les animaux sauvages et domestiques (rongeurs surtout mais aussi animaux d'élevage, chiens, chevaux… (figure 2)). Le cycle est entretenu dans la nature par l'infection chronique d'animaux, avant tout les rongeurs, le plus souvent asymptomatiques, qui contaminent leur environnement via leurs urines. Certains sérovars sont plus souvent associés à un réservoir animal spécifique, ainsi les rats sont généralement les hôtes du sérovar Icterohaemorrhagiae. La transmission à l'homme est le plus souvent indirecte après contact cutanéomuqueux avec de l'eau ou de la boue contaminée par ces urines. Les leptospires pénètrent dans l'organisme via des plaies cutanées, au niveau de la peau macérée, au niveau des conjonctives, ou lors d'ingestion d'eau contaminée. Plus rarement, la transmission peut être directe, au contact d'un animal infecté.

Dans les régions tropicales, où l'incidence de la maladie est généralement de 10 à 100/100 000 habitants par an mais pouvant monter jusqu'à plus de 700 cas / 100 000 comme à Wallis et Futuna, les personnes ayant des activités agricoles sont les plus exposées : travail dans les rizières, bananeraies, champs de canne à sucre, élevage du bétail. Les personnes vivant dans des habitats précaires sont également les plus à risque. Dans les zones tempérées où l'incidence de la maladie est < 1/100 000, la leptospirose touche habituellement certaines catégories profession-

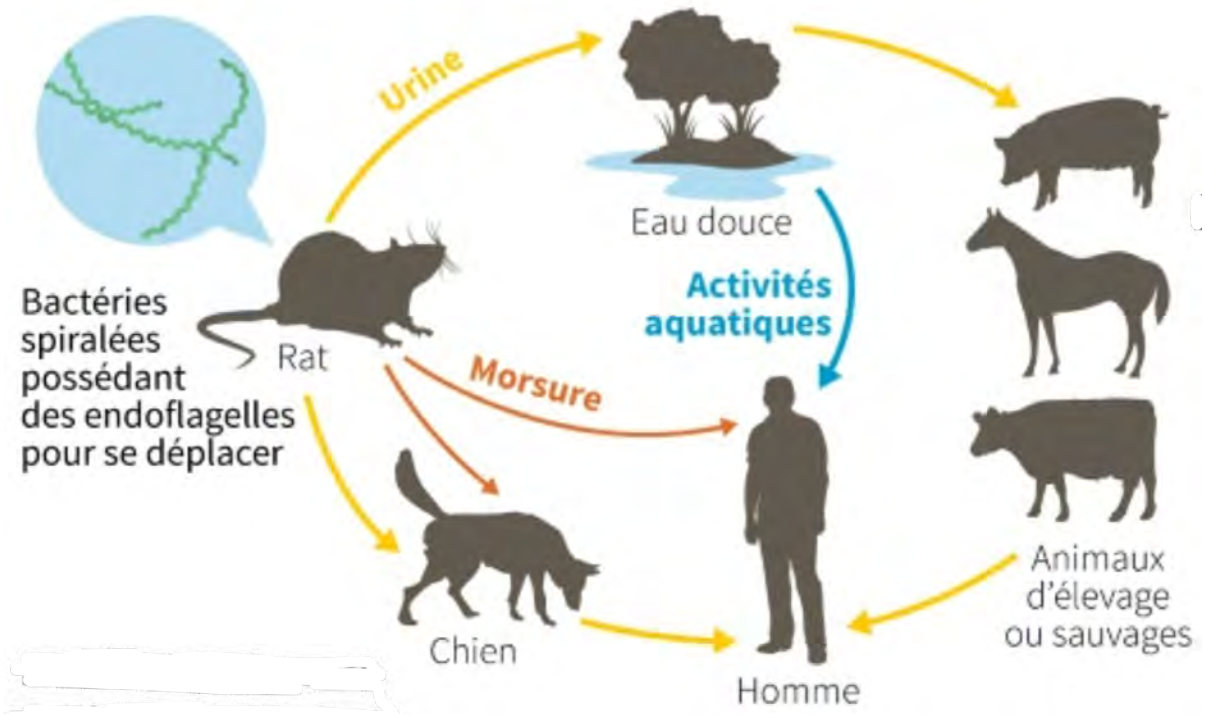
nelles exposées (agriculteurs, éleveurs, égoutiers, vétérinaires), les adeptes de loisirs aquatiques (pêche en eau douce, sports d'eaux vives) et les voyageurs en zone tropicale. On constate des pics d'incidence pendant l'été et l'automne dans les pays tempérés et pendant la saison des pluies en région tropicale. Des épidémies peuvent survenir au décours d'événements climatiques exceptionnels (pluies abondantes, cyclones, inondations) et après des activités sportives en eau douce. La leptospirose est un problème de santé publique dans tous les territoires ultramarins français à l'exception de Saint Pierre et Miquelon.

Figure 1. Estimation de la morbidité annuelle de la leptospirose par pays ou territoire



Légende : l'incidence annuelle de la maladie est représentée par un gradient de couleur exponentiel allant du blanc (0-3), au jaune (7-10), à l'orange (20-25) et au rouge (plus de 100), en nombre de cas pour 100 000 habitants. Les cercles et les triangles indiquent les pays d'origine des personnes selon les études publiées et de la littérature grise avec une assurance de qualité, respectivement.
Source : Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, Stein C, Abela-Ridder B, Ko AI. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):e0003898.

Figure 2. Transmission des leptospiroses
(Sources : Institut Pasteur, BEH, Santé publique France)



2. Physiopathologie

Bien que la physiopathologie de la leptospirose soit encore incomplètement comprise, on considère habituellement qu'elle résulte des effets directs de la bactérie et des effets de la réponse immune de l'hôte. L'importance de l'inoculum au moment de l'exposition, la virulence de la souche infectante, le sérovar (*Icterohaemorrhagiae*) et les facteurs génétiques de l'hôte semblent des éléments déterminants pour expliquer la pénétration des leptospires, leur diffusion dans l'organisme, les lésions tissulaires observées et la colonisation persistante des tubules rénaux. Certaines protéines sont produites uniquement par les souches pathogènes et pourraient jouer un rôle dans l'adhésion, la dissémination de l'infection et l'apparition des lésions tissulaires (mobilité de la bactérie, hémolysines, protéases).

Après pénétration cutanée ou muqueuse, les leptospires diffusent par voie sanguine au cours de la première semaine puis dans les différents organes comme le rein, le foie et le poumon. L'étude des modèles animaux et les séries autopsiques mettent en évidence la présence de lésions de vascularite, d'une atteinte endothéliale et d'infiltrats inflammatoires au niveau du foie, des reins, du coeur et des poumons. Au niveau rénal, l'atteinte caractéristique est une néphrite interstitielle aiguë avec atteinte initiale de la fonction tubulaire, défaut de réabsorption du sodium et augmentation de l'excrétion du potassium qui conduit à une hypokaliémie caractéristique. Dans les cas fatals, l'anatomopathologie met en évidence une inflammation diffuse tubulo-interstitielle associée à des zones de nécrose tubulaire. Au cours de l'atteinte hépatique, l'ictère n'est pas associé à une nécrose hépatocellulaire massive (au contraire de ce qui est observé dans une hépatite virale) et les fonctions hépatiques reviennent à la normale après la convalescence. La physiopathologie de l'atteinte pulmonaire semble liée à un phénomène auto-immun plutôt qu'à une atteinte directe liée à la bactérie et se manifeste par des hémorragies intra-alvéolaires et interstitielles. Dans les muscles cardiaques et squelettiques, des lésions de myocardites et des foyers de myosites peuvent être observés. Un mécanisme d'autoimmunité semble aussi responsable de l'atteinte ophtalmologique qui peut survenir plusieurs semaines après le début des symptômes.

3. Clinique

- L'incubation est de 10 jours en moyenne (2 à 30 j). La présentation clinique de la leptospirose est très polymorphe, du simple syndrome pseudo-grippal anictérique ou syndrome dengue-like en région tropicale, observé dans 90% des cas à la défaillance multiviscérale. La survenue de complications viscérales est observée dans 5 à 15 % des cas et en l'absence de prise en charge réanimatoire spécifique la mortalité peut dépasser 10 %, en particuliers en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë et de défaillance multiviscérale. Les hommes sont majoritaires (80 %), en particuliers dans la tranche d'âge active de 20 à 50 ans.
- La présentation clinique d'une leptospirose non compliquée est non spécifique avec une symptomatologie pseudo-grippale (fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées) et parfois des symptômes plus évocateurs comme l'hyperhémie conjonctivale (figure 3) ou les myalgies au niveau des mollets ou des lombes. Une méningite lymphocytaire d'évolution simple, une hépatomégalie, une éruption cutanée peuvent aussi être observées. Dans les formes non compliquées, les symptômes disparaissent en 7 à 10 jours parfois sans antibiotiques et une évolution biphasique est parfois rapportée.
- Lors de l'examen clinique initial, la présence d'une hypotension, d'une oligo-anurie, de manifestations respiratoires (anomalies auscultatoires, hémoptysies) ou d'un ictère doivent faire suspecter l'évolution vers une forme sévère avec atteinte viscérale nécessitant une prise en charge en réanimation (photo 2).
- Au cours de la leptospirose sévère, les défaillances viscérales peuvent être isolées ou associées avec classiquement l'association d'une insuffisance rénale oligo-anurique, d'un ictère à bilirubine conjuguée et d'un syndrome hémorragique (syndrome de Weil). La survenue d'une hémorragie intra-alvéolaire peut conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë et constitue la forme la plus sévère de la maladie (figures 4a et 4b). Une défaillance cardiaque par myocardite peut aussi être associée. En cas d'évolution favorable, les différentes défaillances évoluent habituellement sans séquelles avec persistance d'une asthénie pendant plusieurs semaines. Il faut noter qu'une uvéite peut survenir jusqu'à plusieurs mois après la symptomatologie fébrile initiale. On a également décrit des insuffisances rénales chroniques persistantes au décours d'un épisode de leptospirose aiguë.
- Les deux principaux diagnostics différentiels en zone tropicale sont le paludisme et la dengue. Ceux-ci peuvent être exclus grâce à un frottis goutte épaisse, pour le paludisme, ou par des tests rapides d'orientation diagnostic pour les deux. En leur absence, et devant un tableau «dengue-like» une CRP élevée supérieure à 100 mg/L permet d'évoquer la leptospirose plutôt qu'une arbovirose. Selon la zone géographique d'autres diagnostics différentiels doivent être évoqués : une arbovirose autre que la dengue, une rickettsiose, une primo infection par le VIH, une hépatite virale, une grippe, une infection à Hantavirus, une fièvre hémorragique virale ou une infection bactérienne communautaire type pyélonéphrite ou angiocholite.

Photo 2. Leptospirose : ictère et suffusion conjonctivale

Figure 3a. Radio thoraciques d'un patient ayant développé une atteinte respiratoire au cours d'une leptospirose après initiation d'un traitement antibiotique.

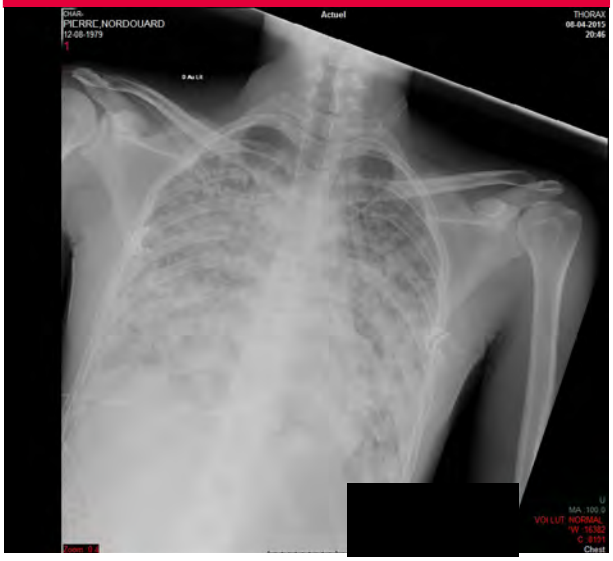
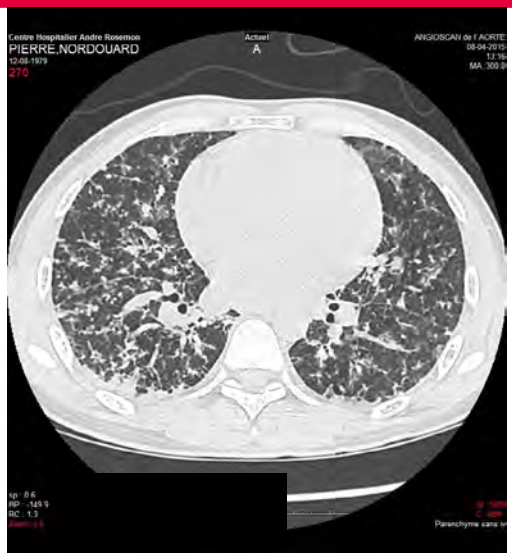


Figure 3b. Scanner thoraciques d'un patient ayant développé une atteinte respiratoire au cours d'une leptospirose après initiation d'un traitement antibiotique.



4. Diagnostic

Les tests biologiques usuels ont une valeur d'orientation diagnostique et de la gravité de la maladie. Les anomalies peuvent être isolées ou associées (tableau 1). Même sur les tableaux modérés, on retrouve généralement une CRP élevée associée à une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombopénie, une hypertransaminasémie plus ou miens associée à une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, une élévation de la créatininémie et parfois une élévation des CPK. L'association d'une anémie, d'une insuffisance rénale et d'un ictère à bilirubine conjuguée est prédictive d'une leptospirose compliquée (syndrome de Weil). En cas d'atteinte neuro-méningée associée, si une PL est réalisée, elle met en évidence une méningite lymphocytaire (hyperprotéinorachie modérée, normoglycorrachie, lymphocytose). Devant des tableaux cliniques et biologiques évocateurs notamment une CRP élevée, une antibiothérapie adaptée doit être débutée sans attendre la confirmation du diagnostic.

Un cas confirmé est défini par la mise en évidence de la bactérie (en culture) ou de son génome (par PCR dans le sang, les urines ou le LCR) ou d'une sérologie positive avec la technique de référence ou Micro Agglutination Test (MAT). L'ELISA est le test de dépistage, avec une bonne sensibilité mais des faux-positifs fréquents. Se positive vers J5-J6 et le MAT vers J8-J10. Le MAT, le seuil de 1/100 avec au moins un sérogroupe pathogène est retenu en métropole alors que celui de 1/400 est appliqué dans les régions de fortes endémies comme les régions d'outre-mer (CNR de la leptospirose, Institut Pasteur de Paris). La confirmation par le MAT nécessite 2 prélèvements à 2 semaines d'intervalle avec une séroconversion ou une élévation significative (x4) du titre d'anticorps. Seul un sérum

tardif (>J20) permet de préciser le sérogroupe. La culture est fastidieuse et n'est pas réalisée en pratique courante. La détection directe des leptospires par microscopie à fond noir n'est pas réalisée en pratique clinique.

Tableau 1. Tests biologiques usuels	
Bilan sanguin	- Hyperleucocytose à polynucléraires neutrophiles - Thrombopénie - Lymphopénie - Hyperbilirubinémie conjuguée - Cytolyse hépatique (ASAT > ALAT), - Elévation de la CRP (généralement > 100 mg/L) et de la procalcitonine - Elévation des CPK
Urines	Leucocyturie, hématurie et protéinurie fréquentes à la bandelette urinaire
Stratégie diagnostic selon la date du prélèvement sanguin **	
Première semaine d'évolution	- RT-PCR, sang et urines
Entre J6 et J10	- RT-PCR - ELISA IgM (doit être confirmé par MAT si positif) - MAT si possible et si IgM douteuses ou positives
Après J10	- ELISA IgM (doit être confirmé par MAT si positif) - MAT (si IgM douteuses ou positives)

* RT-PCR=PCR en temps réel ; MAT=Test de Microagglutination

** Référence : diagnostic biologique de la leptospirose-HAS 2011 (www.has-sante.fr)

5. Traitement

Un traitement antibiotique doit être débuté dès que le diagnostic de leptospirose est suspecté, de préférence dans les 5 premiers jours d'évolution. La pénicilline, les céphalosporines de troisième génération et la doxycyline ont une efficacité comparable dans le traitement de la leptospirose sévère. Une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir au cours du traitement par pénicilline pouvant parfois entrainer une aggravation du tableau respiratoire à l'introduction du traitement antibiotique. Une corticothérapie initiale est parfois proposée par certaines équipes.

Pour le traitement initial, la ceftriaxone à l'avantage d'être prescrite en une injection par jour. Par ailleurs son spectre d'activité permet de traiter un éventuel sepsis à bacille Gram négatif à point de départ urinaire ou digestif, pouvant mimer la symptomatologie initiale de la leptospirose. En cas de confirmation du diagnostic, un relais *per os* (ex : amoxicilline, doxycycline) est envisageable pour une durée totale de 7 jours. Des traitements plus courts (3 à 5 jours) avec la ceftriaxone ou un macrolide (azithromycine) ont été rapportés.

Dans les cas sévères, une hospitalisation en réanimation est nécessaire afin de prendre en charge les défaillances multiviscérales : ventilation mécanique en cas d'insuffisance respiratoire, hémodialyse en cas d'insuffisance rénale, perfusion d'amines vasoactives en cas de défaillance cardiovasculaire, transfusion en cas d'hémorragie abondante.

6. Prévention et recommandations aux voyageurs

Au niveau collectif, la lutte contre les rongeurs doit constituer un volet important de la prévention, en particulier en zone urbaine. En effet, les rongeurs constituent le réservoir animal principal du sérovar Icterohaemorrhagiae, le plus souvent identifié lors des infections humaines et fréquemment associé aux formes sévères de la maladie. La vaccination de certains animaux domestiques réservoirs potentiels de la maladie (chiens, bovins) pourraient

avoir des bénéfices pour l'animal tout en diminuant le risque de transmission à l'homme. Après des périodes de fortes pluies et d'inondations, le risque d'exposition est encore plus important et les activités en eau douce (rivière, étangs, lacs) sont déconseillées. L'amélioration des conditions d'hygiène, l'accès à l'eau potable, la gestion des aux usées, celle des déchets, la lutte contre les inondations et la lutte contre les chiens errants font partie des nombreux axes d'amélioration dans les pays à ressources limitées (voir le chapitre « Une seule santé (One Health) »).

Au niveau individuel, le vaccin protège contre *Leptospira interrogans* du sérogroupe Icterohaemorrhagiae (schéma vaccinal : 2 injections à 15 j, un rappel 6 mois plus tard, puis tous les 2 ans) avec des indications restreintes. Ce vaccin pourrait protéger contre les sérovars proches, mais sans constituer une prévention universelle contre l'ensemble des sérogroupes circulants. Il est recommandé dans certaines activités professionnelles exposant au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs (ex : travail dans les canaux, les égouts, pisciculture en eau douce, vétérinaires), et pourrait être proposé à certains voyageurs à haut risque d'exposition. En zone tropicale ou les sérogroupes circulants sont nombreux, le vaccin ne peut constituer à lui seul une prévention suffisante.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Centre National de Référence de la leptospirose. Institut Pasteur :
http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-reference/les-cnr/leptospirose

Diagnostic biologique de la leptospirose. Site de la HAS :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1084168/fr/diagnostic-biologique-de-la-leptospirose

Diagnostic, surveillance et contrôle de la leptospirose humaine. OMS 2013 :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf

Site du CDC sur la leptospirose :
http://www.cdc.gov/leptospirosis/

Fièvres récurrentes

Les fièvres récurrentes constituent un groupe d'infections bactériennes dues à différentes espèces de spirochètes du genre *Borrelia*, transmises par des arthropodes. Elles sont caractérisées par des épisodes fébriles récurrents et peuvent être parfois mortelles. Le pou du corps de l'homme, *Pediculus humanus humanus*, transmet *Borrelia recurrentis*, l'agent de la fièvre récurrente épidémique tandis que des tiques molles des genres *Ornithodoros* et *Argas* sont les vecteurs de nombreuses borrélioses responsables de fièvres récurrentes humaines, dites régionales ou endémiques, à travers le monde.

1. Épidémiologie

1.1. Fièvre récurrente à poux

La fièvre récurrente à poux est due à *Borrelia recurrentis*. Des centaines de milliers de cas ont été rapportés en Afrique de l'Ouest entre les deux guerres mondiales. Pendant la deuxième guerre mondiale, un million de cas ont été observés en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie, Maroc et Libye) avec 10 % de mortalité. Entre 1945 et 1947, une grande épidémie a été rapportée en Egypte avec plus d'un million de cas. Elle est actuellement rare hormis certains foyers en Ethiopie, au Soudan, en Erythrée et ou en Somalie. Sur des études sérologiques des anticorps dirigés contre *B. recurrentis* ont été détectés dans des communautés rurales au Pérou et chez les personnes sans domicile fixe en France raison pour laquelle certains redoutent une possible réémergence de la fièvre récurrente à poux. Plus récemment avec l'arrivée de réfugiés en Europe depuis des pays endémiques notamment d'Afrique de l'Est, plusieurs cas de fièvre récurrente à poux ont été signalés en Europe.

1.2. Fièvre récurrente à tiques

Les *Borrelia* responsables de fièvres récurrentes à tiques sont transmises par des tiques molles des genres *Ornithodoros* et *Argas* (photo 1). À l'exception de l'infection par *Borrelia duttonii* qui ne touche que l'homme, toutes les borrélioses sont des zoonoses, l'homme n'étant qu'un hôte accidentel. Les fièvres récurrentes à tiques sont des maladies régionales (figure 1). Elles touchent essentiellement les populations rurales exposées aux piqûres de certaines tiques. En 2007, dans une étude réalisée au Togo chez près de 250 patients fébriles *Borrelia crocidurae* ou *Borrelia duttonii*, ont été détectés chez 10 % des patients présentant une « fièvre d'origine indéterminée », et 13 % avaient une sérologie positive.

L'infection à *B. duttonii* est probablement la plus commune des borrélioses récurrentes à tiques. Son incidence annuelle est élevée chez les enfants en Afrique de l'Est comme en Tanzanie où elle est estimée à 384/1 000 chez les enfants de moins de 1 an et de 163/1 000 chez les enfants de moins de 5 ans.

B. crocidurae est l'agent de la fièvre récurrente à tique d'Afrique de l'Ouest qui sévit à l'état endémique en particulier dans les zones sahéliennes de la Mauritanie, du Sénégal jusqu'au Tchad, zones où le vecteur est présent. Cependant peu de données épidémiologiques sont disponibles. Une étude réalisée au début des années 1990 à Dielmo, village d'une zone rurale du Sénégal avait diagnostiqué 24 cas d'infection à *B. crocidurae* sur 235 sujets inclus, soit une incidence annuelle évaluée à 5,1 %. Dans une étude rapportée en 2011, 13 % des fièvres d'origine indéterminée à Dielmo étaient dues à une fièvre récurrente. Enfin, les fièvres récurrentes peuvent être responsables de fausse-couches ou de décès en Afrique sub-saharienne.

Parmi les autres borrélioses, on peut citer, *Borrelia hispanica* qui est l'agent de la fièvre hispano-nord-africaine. *Borrelia persica* pour l'Asie centrale, *Borrelia hermsii* et *Borrelia parkeri* pour l'Amérique.

1.3. *Borrelia miyamotoi*

Borrelia miyamotoi est une borrelia du même groupe que la fièvre récurrente, mais, contrairement aux autres, elle est hébergée par des tiques dures du genre Ixodes et répandue dans l'hémisphère nord. La première série de 46 patients avec des symptômes compatibles avec une fièvre récurrente à tiques à été rapporté en Russie en 2011. Depuis, plusieurs cas de la fièvre à *B. miyamotoi* ont été rapporté en Europe (France, Belgique, Royaume-Uni).

Figure 1. Répartition géographique des borrélioses récurrentes transmises par les tiques du genre *Ornithodoros*

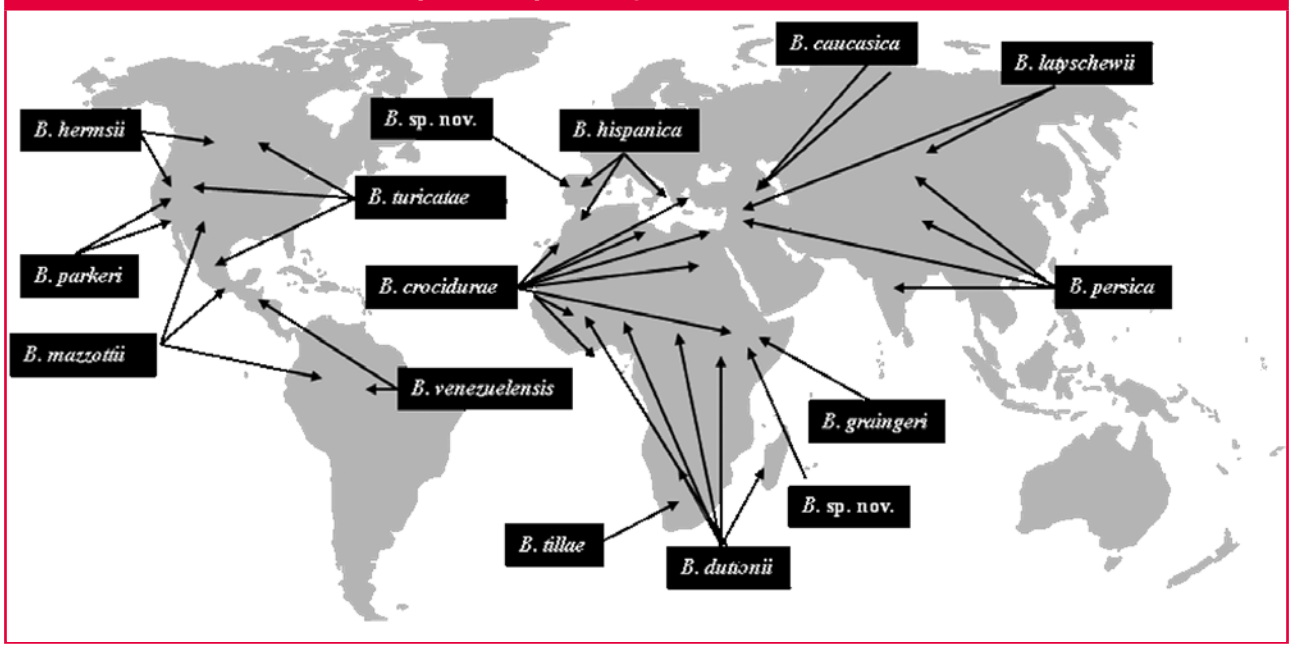
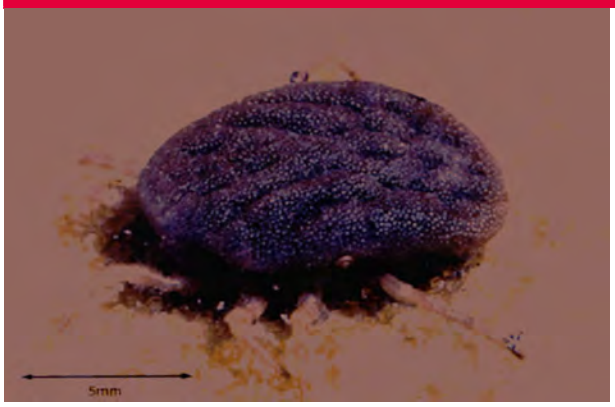


Photo 1. *Ornithodoros moubata*, tique retrouvée fréquemment dans les habitations traditionnelles en Tanzanie
(Sally J. Cutler, Agence des Laboratoires Vétérinaires, Surrey, UK)



2. Physiopathologie

2.1. Physiopathologie

Les borrélioses sont en premier lieu des infections du sang et l'atteinte d'autres organes comme le système nerveux central, les yeux ou le foie est la conséquence d'un grand nombre de bactéries circulantes. Un seul spirochète est suffisant pour donner une fièvre récurrente. Les organismes se multiplient toutes les 6 à 12 heures atteignant 10^5 à 10^7 bactéries/mL pendant les accès fébriles. Les récurrences fébriles caractéristiques des infections par les *Borrelia* sont provoquées par l'apparition dans le sang du patient de variants antigéniques échappant à l'action des anticorps dirigés contre les bactéries à l'origine du premier accès fébrile.

La réponse immune semble peu efficace pour éliminer les *Borrelia* du cerveau ou des yeux, où elles peuvent persister des années.

Dans la fièvre récurrente à poux il a été admis jusqu'à présent que l'homme s'infectait suite à l'écrasement de poux infectés. *B. recurrentis* est fortement contagieuse et extrêmement mobile. Elle est capable de pénétrer la peau ou

les muqueuses intactes et/ou lésées et d'infecter un nouveau sujet. De plus, il a été récemment montré que le pou infecté peut excréter *B. recurrentis* vivant dans ses fèces. Ceci peut certainement expliquer la rapidité avec laquelle peut se développer une épidémie.

Dans les fièvres récurrentes à tiques, les manifestations cliniques sont moins sévères chez des patients en contact régulier avec une souche que chez des nouveaux arrivants dans la zone.

2.2. Anatomopathologie

Les *Borrelia* des fièvres récurrentes sont détectables dans les tissus par la coloration de Warthin-Starry, coloration à l'argent. La bactérie responsable ne semble cependant pas proliférer dans les tissus ou les cellules phagocytaires. On les localise majoritairement en zone périvasculaire. A l'autopsie ou dans des modèles animaux on les retrouve principalement dans la rate, le foie, le cerveau, les yeux ou les reins, mais pas au niveau cutané. On note le plus souvent un gonflement des cellules endothéliales, des fuites microvasculaires, des infiltrats mononucléés périvasculaires, des microabcès ainsi que des hémorragies. Les cas fatals de fièvre récurrente à poux associent myocardite et nécrose hépatosplénique.

3. Clinique

Les manifestations cliniques des fièvres récurrentes à poux et à tiques sont comparables. Cependant, la fièvre récurrente à poux présente un potentiel évolutif plus grave, la sévérité variant toutefois d'une épidémie à l'autre. La gravité des fièvres récurrentes à tiques est également variable selon la *Borrelia* (allant d'une infection bénigne voire asymptomatique par *B. latyshewii* à des maladies graves ou compliquées dues à *B. dutonii* ou *B. persica*). La quantité de bactéries inoculées, l'immunité des patients et le terrain sous-jacent conditionnent la gravité des manifestations cliniques et le pronostic de ces pathologies.

3.1. Fièvre récurrente à poux

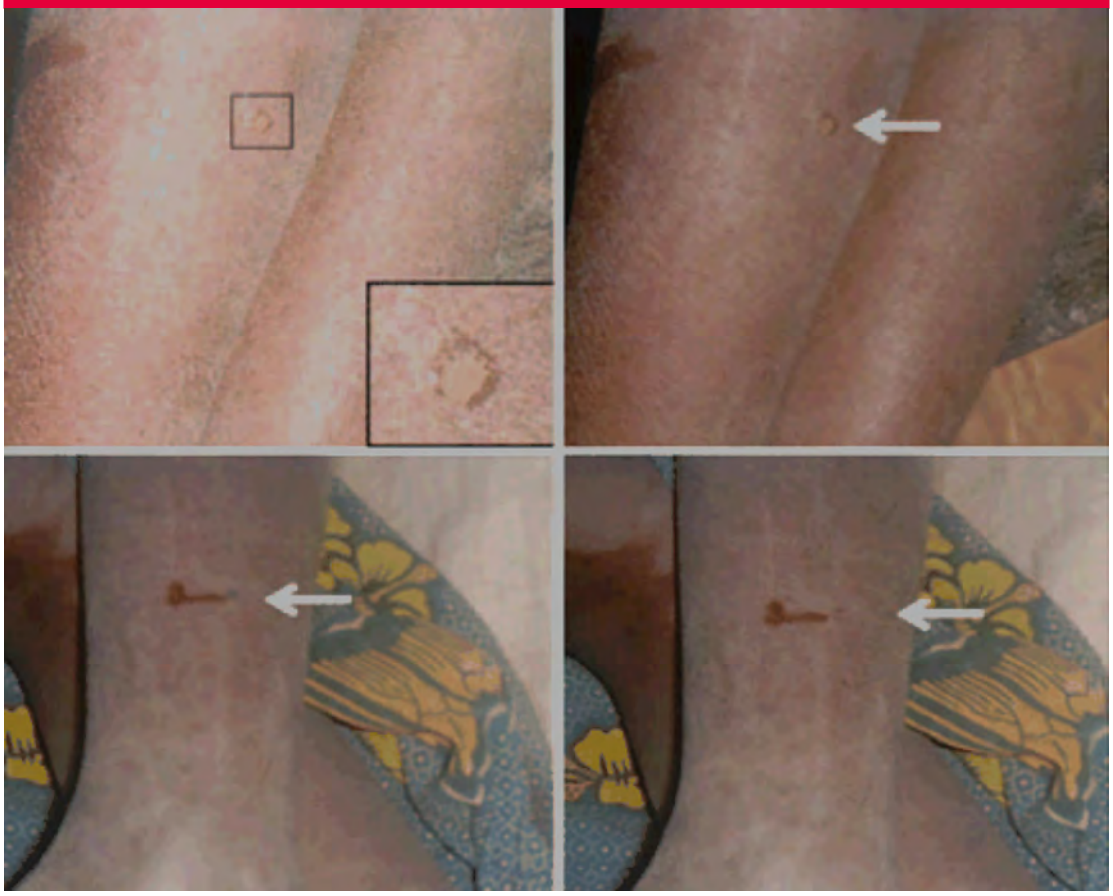
La durée de la période d'incubation est en moyenne de 7 jours. Elle peut varier de 2 à 18 jours. Le début est brutal et marqué par une sensation de froid, un frisson suivi d'une fièvre élevée dépassant souvent 40 °C associés à des céphalées, des myalgies, des arthralgies, des douleurs abdominales, une anorexie, une toux sèche, des nausées, des vomissements, des vertiges. Des manifestations hémorragiques peuvent survenir à type d'hémoptysie, d'hématémèse, d'hématurie, d'hémorragie cérébrale, de diarrhée sanglante, d'hémorragie rétinienne ou de rupture splénique. Des manifestations neurologiques avec des troubles de la vigilance sont habituelles. Une conjonctivite, une éruption pétéchiale sur le tronc, une splénomégalie et une hépatomégalie, peuvent être observés. L'ictère est possible et représente un élément clef du diagnostic au cours des maladies transmises par les poux.

Typiquement, l'épisode fébrile initial se termine brutalement par une rapide défervescence thermique accompagnée de sueurs et d'une sensation de soif. La bradycardie est commune, tandis que l'hypotension et le choc sont rares. La phase d'apyrexie est suivie d'une rechute fébrile associée à d'autres manifestations cliniques. Les rechutes sont moins graves et plus courtes que la première attaque. Parfois, aucune rechute n'est observée. La durée du premier épisode fébrile est en moyenne de 5,5 jours. La durée des intervalles inter critiques est en moyenne de 9,25 jours (entre 3 à 27 jours). La durée moyenne des rechutes est de 1,9 jours. Un herpès labial est commun durant les crises. Les femmes enceintes développant la fièvre récurrente à poux pendant la grossesse présentent une incidence élevée d'avortement. Sans traitement, le taux de mortalité varie de 10 à 40 % ; l'antibiothérapie le réduit à 2 et 4 %. Les principales causes de décès sont les myocardites, les hémorragies cérébrales, l'insuffisance hépatique et le collapsus cardiovasculaire lors de la défervescence thermique ou survenant lors d'une réaction de Jarisch-Herxheimer post antibiotique.

3.2. Fièvre récurrente à tiques

Comme chez les animaux, la contamination de l'homme se fait par piqûre (photo 2), principalement nocturne. De ce fait, le patient ne se souvient généralement pas avoir été piqué par une tique et à l'inverse des tiques dures, les tiques molles ne s'attachent que pour quelques heures. Après une incubation silencieuse de quatre à sept jours en moyenne (extrêmes de 2 à 10 jours), la fièvre récurrente à tiques se caractérise par un accès fébrile brutal pouvant atteindre 40 à 41 °C. D'une durée moyenne de trois à quatre jours, les accès fébriles alternent avec des phases d'apyrexie de deux à dix jours. Le nombre de récurrences varie de 0 à 9 épisodes et dépend de la précocité du diagnostic, de l'efficacité du traitement et de l'immunité du patient. Sur le plan clinique, aucune spécificité n'est retenue. L'accès fébrile s'accompagne généralement de frissons, de céphalées, d'asthénie et d'algies diffuses (myalgies, lombalgies, arthralgies). Les troubles digestifs sont fréquents : anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. La palpation abdominale peut mettre en évidence une splénomégalie et/ou une hépatomégalie souvent associées à un ictère. Une rougeur de la face, une injection conjonctivale et, plus rarement, une toux sèche s'ajoutent au tableau clinique. La phase apyrétique survient avec une chute brutale de la température voire une hypothermie faisant place à une asthénie persistante. En général, les signes cliniques s'atténuent au cours des récurrences. Dans de rares cas, des complications sont possibles lors du premier accès fébrile ou lors des récurrences. Elles se traduisent par un syndrome méningé, des troubles neuro-psychiques avec agitation, agressivité, idées de persécution, névralgies, paresthésies, parésies, paralysie faciale, atteinte des VIIe et VIIIe paires de nerfs crâniens et crises convulsives. Exceptionnellement, des atteintes oculaires peuvent être rencontrées avec atteinte du vitré, de l'iris et du nerf optique. Aucune complication obstétricale, à l'inverse d'autres fièvres récurrentes à tiques (avortement, accouchement prématuré, mortalité maternelle) n'a été décrite au cours d'une infection par *B. crocidurae*.

Photo 2. Piqûre due à *Ornithodoros moubata* survenant chez des enfants
(Sally J. Cutler, Agence des Laboratoires Vétérinaires, Surrey, UK)



3.3. Infection à *B. miyamotoi*

Il semble qu'au moins dans la moitié des cas d'infection aiguë à *B. miyamotoi*, la symptomatologie soit compatible avec les autres fièvres récurrentes à tiques avec des épisodes fébriles récurrents. En revanche, certains malades infectés par *B. miyamotoi* peuvent présenter un érythéma migrans et autres symptômes orientant vers une maladie de Lyme.

4. Diagnostic

4.1. Anomalies biologiques non spécifiques

La numération formule sanguine montre parfois une hyperleucocytose modérée et une thrombopénie plus fréquente. Les troubles de la coagulation (avec une diminution du TP, une élévation des produits de dégradation de la fibrine), une augmentation de la vitesse de sédimentation, une insuffisance rénale biologique, une cytolyse modérée sans choléstase majeure, une hématurie et une protéinurie sont classiques.

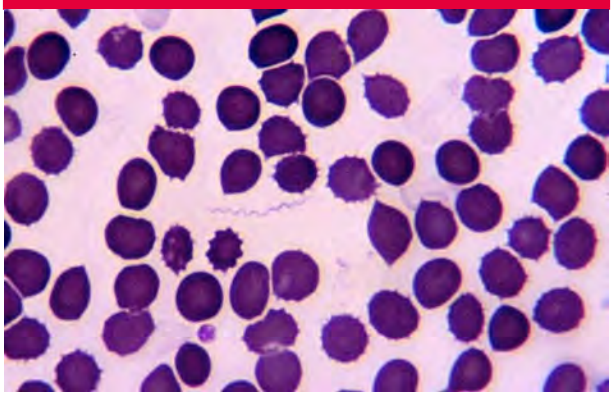
En cas d'atteinte neurologique, on peut mettre en évidence une méningite lymphocytaire avec hyperprotéinorachie et normoglycorachie.

4.2. Diagnostic spécifique

En pratique clinique, deux examens sont utilisés pour affirmer le diagnostic positif : la visualisation des *Borrelia* à l'examen direct au microscope qui est réalisable partout, en particulier dans les dispensaires et les techniques de biologie moléculaire qui sont nettement plus sensibles mais nécessitent un plateau technique plus conséquent.

- L'examen direct établit le diagnostic en visualisant la présence de *Borrelia* dans le sang périphérique de patients fébriles. Les spirochètes sont mis en évidence dans 70 % des cas environ lorsque des frottis sanguins ou des gouttes épaisses sont examinés au microscope à fond noir ou après coloration de Giemsa (photo 3), de Wright ou le Diff-Quick très pratique sur le terrain, notamment dans des dispensaires en brousse. Le seuil de détection est en moyenne de 10^4 à 10^5 spirochètes par mL de sang. Les bactéries sont rarement mises en évidence pendant les phases d'apyréxie des patients. La sensibilité de l'examen direct peut-être augmentée (jusqu'à un seuil de détection d'environ 10^3 spirochète/mL de sang) en utilisant des techniques de fluorescence à l'acridine orange et concentrant les globules rouges comme le QBC (Quantitative Buffy Coat). Cette technique de détection du paludisme a été déjà utilisée pour le diagnostic des filarioses sanguines, de la trypanosomose, de la babésiose et de la leptospirose.

Photo 3. *Borrelia recurrentis* : frottis sanguin coloré au Giemsa



- Ces dernières années des techniques de biologie moléculaire se sont multipliées. Ces techniques sont réservées à des laboratoires spécialisés mais il a été récemment confirmé leur supériorité par rapport à l'examen direct. En effet, une étude récente réalisée au Sénégal a montré 13 % de prélèvements positifs tandis que seulement 2 % des prélèvements avaient été détectés positifs suite au seul examen de frottis sanguin. Les avantages de ces techniques sont la sensibilité, la rapidité et la reproductibilité. Elles permettent d'autre part une identification des espèces par l'étude comparative des séquences de gènes codant pour l'ARN 16S ou la flagelline. Les techniques de PCR peuvent en outre être appliquées aux vecteurs, tiques et poux.

- L'utilisation de la sérologie dans le diagnostic des fièvres récurrentes est limitée par 2 éléments majeurs : les difficultés de culture des bactéries limitant la production d'antigène, et la variabilité antigénique des *Borrelia* des fièvres récurrentes. Deux sérums, précoces et tardifs doivent être examinés à la recherche de l'élévation du titre d'anticorps mais les réactions croisées sont nombreuses. Récemment, la sérologie de la fièvre récurrente à poux, par détection par immunofluorescence des anticorps dirigés contre la protéine GlpQ (glycéro-phospho-diestérase) de *B. recurrentis* et le Western blot contre les protéines GlpQ et 22 kDa ont été développés.

4.3. Diagnostic différentiel

En l'absence de signe clinique spécifique, le diagnostic est celui d'une fièvre aiguë : il faut évoquer le paludisme en zone d'endémie, les septicémies, les arboviroses (en particulier la fièvre jaune et la dengue) et d'autres infections virales, les rickettsioses, la leptospirose et la fièvre typhoïde. Par ailleurs, une co-infection par le paludisme peut masquer l'infection à *B. crocidurae*. La notion de contexte épidémiologique et en particulier de séjour en zone endémique est donc un élément déterminant dans le diagnostic d'une fièvre récurrente à tique.

Le contexte épidémiologique est également essentiel dans la fièvre récurrente à poux et l'infestation par les poux posera particulièrement le problème du diagnostic différentiel avec le typhus épidémique ou la fièvre des tranchées (la présence d'un ictère orientera plutôt vers une fièvre récurrente).

5. Traitement. Évolution

5.1. Traitement

Historiquement, les fièvres récurrentes ont été traitées avec succès par le chloramphénicol, les tétracyclines, l'érythromycine et la pénicilline. En revanche, les *Borrelia* sont résistantes à la rifampicine, au métronidazole et aux sulfamides. Comparées à la plupart des bactéries à Gram négatif et à Gram positif, elles sont relativement résistantes aux quinolones et aux aminosides. Actuellement, aucune résistance acquise aux antibiotiques n'a été mise en évidence.

Dans la fièvre récurrente à poux, quand les différents régimes antibiotiques sont comparés, le plus efficace semble être une dose unique de 500 mg de tétracycline par voie orale ou de 250 mg en intraveineux. Le traitement proposé pour le typhus épidémique, également transmis par les poux (200 mg de doxycycline en prise unique) sera efficace également. Chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans, on utilisera une dose orale unique de 0,5 g d'érythromycine. L'antibiothérapie peut induire une réaction de Jarisch-Herxheimer. La pénicilline est moins fréquemment associée à cette réaction (de 1 à 40 %) mais elle est moins efficace, avec 2 à 45 % de rechutes. Aucune vaccination n'est disponible.

Le traitement par une dose orale unique, envisageable pour la fièvre récurrente à poux, n'est pas applicable aux fièvres récurrentes à tiques du fait de leur tropisme pour le système nerveux central. Dans les atteintes neurologiques, il faut envisager une antibiothérapie parentérale par pénicilline G (12 à 30 millions d'UI par jour) ou par ceftriaxone (2 g/j) pendant 10 à 14 jours. Dans les autres formes, la tétracycline et la doxycycline sont les antibiotiques de choix. La posologie est de 500 mg *per os* toutes les six heures chez l'adulte (12,5 mg/kg chez l'enfant de plus de huit ans) pour la tétracycline et de 100 mg deux fois par jour (4 mg/kg en une seule prise chez l'enfant) pour la doxycycline. La durée du traitement est de 5 à 10 jours. En cas de contre-indications (grossesse et enfant de moins de huit ans), l'érythromycine (500 mg ou 12,5 mg/kg *per os* toutes les six heures) est une alternative aux tétracyclines. Des échecs thérapeutiques ont toutefois été observés avec cette molécule. De plus, comme les tétracyclines, l'érythromycine a une mauvaise diffusion dans le tissu cérébral.

5.2. Réaction de Jarisch-Herxheimer

Cette réaction, survenant dans les suites immédiates de l'initiation de l'antibiothérapie est quasi constante dans les fièvres récurrentes à poux, plus variable dans les fièvres récurrentes à tiques où elle est corrélée à la gravité de l'infection (60 % dans les infections à *B. duttonii*). Ce syndrome est caractérisé par une exacerbation brutale des signes, comparable à celle de la crise précédant la défervescence. La réaction débute en effet dans les 2 heures suivant la prise de l'antibiotique ce qui impose une surveillance adéquate des patients lors de l'instauration du traitement. La phase initiale associe un frisson durant 10 à 30 minutes, une tachycardie, une tachypnée, une HTA puis une hyperthermie à 40 °C (à ce moment, les *Borrelia* s'agglutinent et disparaissent de la circulation) puis des sueurs abondantes, la tension artérielle chutant brusquement en raison d'une vasodilatation périphérique brutale, ce qui peut entraîner une insuffisance cardiaque voire la mort du patient. La phase de frisson est associée à une leucopénie. Si on a pu mettre en évidence une augmentation transitoire des concentrations plasmatiques de TNF, d'IL6 et d'IL8, le substrat physiopathologique de cette réaction n'a pas été clairement élucidé.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des borrélioses récurrentes (source : CNR Borrelia, CHRU Strasbourg)

Espèces de Borrélies	Vecteurs	Hôtes	Manifestations cliniques (autres que les fièvres récurrentes)	Répartition géographique
B. recurrentis	*Pediculus humanus* (pou)	Homme		Cosmopolite
ANCIEN MONDE				
B. caucasica	*O. aperus*	Rongeur	Syndrome pseudo grippal	Caucase, Arménie, Azerbaïdjan, Géorgie
B. crocidurae	*O. sonrai*	Rongeurs, renard	Atteintes neurologiques fréquentes	Afrique du nord et Afrique de l'ouest
B. duttoni	*O. moubata*	Phacochère, porcs-épics, oryctéropes, homme	Poussées fébriles atypiques et brèves, complications hépato-rénales et oculaires	Afrique centrale, orientale et australe, Madagascar
B. hispanica	*Ornithodoros erraticus*	Rongeurs, renard, hérisson, porc, homme	Début brutal, formes méningées fréquentes	Espagne, Portugal, Grèce, Turquie, Afrique du nord
B. latyschewi	*O. tartawsky*	Rongeur, hérisson, tortue		Iran, Asie centrale, pays de l'ex URSS, Kazakhstan
B. persica	*O. tholozani*	Rongeur, homme	Syndrome pseudo grippal, convulsions, accès de délires	Moyen-Orient, Asie centrale, Egypte
NOUVEAU MONDE				
B. graingeri	*O. graingeri*		Pathogénicité incertaine	Afrique du sud
B. hermsi	*O. hermsi*	Rongeurs, écureuils	Syndrome pseudo grippal	Canada, Etats-Unis
B. mazottii	*O. talaje*	Chauve-souris, oiseaux, rongeurs		Amérique centrale et du sud
B. parkeri	*O. parkeri*	Ecureuils, chien de prairies, rongeurs	Syndrome pseudo grippal	Canada, Etats-Unis
B. tillae	*O. zumpti*		Pathogénicité incertaine	Afrique du sud
B. turicatae	*O. turicata*	Rongeurs, serpents, rapaces, homme	Syndrome pseudo grippal, atteintes neurologiques	Canada, Etats-Unis, Mexique
B. venezuelensis	*O. rudis*	Rongeurs		Amérique centrale et du sud
Borrélies transmises par des tiques «dures» («Relapsing like fever»)				
B. miyamotoi	*Ixodes persulcatus* *Ixodes ricinus* *Ixodes scapularis*	Mammifères, oiseaux, reptiles	Syndrome pseudo-grippal, atteinte neurologique possible	Japon, Europe, Etats-Unis
B. lonestari	*Amblyomma americanum*	Mammifères, oiseaux		Etats-Unis

6. Prévention

La prévention de la fièvre récurrente à poux repose sur le contrôle et l'élimination de l'infestation par les poux de l'homme. Compte tenu des éléments de biologie décrits précédemment, les moyens de lutte contre les poux du corps sont d'une part d'enlever tous les vêtements infestés et en remettre des propres, et d'autre part de laver à plus de 50 °C les vêtements infestés ou les traiter avec une poudre insecticide (1 % malathion, 1 % permethrine) ou en cas d'impossibilité, ne pas les porter pendant au moins une semaine (le temps que les poux et leurs œufs meurent).

L'utilisation d'ivermectine (en prise *per os* ou traitement des vêtements) est un nouveau moyen très efficace pour lutter contre la pédiculose.

La prévention contre les fièvres récurrentes à tiques repose sur la prévention contre les piqûres de tiques. Concernant les tiques « domestiques », l'amélioration de l'habitat est essentielle. Le recours à des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides peut-être utile. La protection personnelle antivectorielle lors de risques de transmission (safaris, randonnées, camping...) comprend le port de pantalons rentrés dans les chaussettes, l'utilisation de répellents sur la peau et les vêtements (à base de DEET ou de pyréthrine), l'utilisation de poudre acaricide pour les literies, de récipients contenant une solution acaricide où on place les pieds du lit, à distance des parois, et de l'usage de moustiquaires.

Borréliose du voyageur

Bien que rares les fièvres récurrentes à tiques aient été décrites chez des voyageurs au retour de zone d'endémie. Le clinicien doit être sensibilisé à ces pathologies en cas de symptomatologie compatible au retour d'une zone de vecteur dont la piqûre est indolore et non retrouvée à l'anmnèse (tique du genre *Ornithodoros*). La clinique et l'évolution chez le voyageur ne diffèrent pas de la présentation habituelle en zones d'endémies. Le diagnostic est souvent fortuit lors de la recherche de paludisme sur frottis - goutte épaisse visualisant les bactéries spiralées, hélicoïdales - ou par les tests QBC. Les techniques de biologie moléculaire aident à déterminer l'espèce responsable. Le traitement ne diffère pas chez le voyageur et repose sur les cyclines pour les formes non graves et sur la pénicilline par voie intraveineuse pour les formes neurologiques.

Recommandations aux voyageurs

Les fièvres récurrentes à tiques sont des causes émergentes de fièvre au retour de voyage.

La prévention repose sur la protection personnelle antivectorielle contre les piqûres de tiques.

Site web recommandé (accès libre) pour ce chapitre :

https://www.hassante.fr/jcms/c_2857552/fr/fiche-autres-maladies-vectorielles-a-tiques
https://www.ecdc.europa.eu/en/louse-borne-relapsingfever
https://www.cdc.gov/relapsingfever/resources/louse.html
https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010212

Rickettsioses

1. Épidémiologie

Les rickettsioses sont induites par des bactéries à coloration de Gram négative, intracellulaires obligatoires, parasitant les cellules eucaryotes et appartenant à l'ordre des *Rickettsiales*. Les bactéries du genre *Rickettsia* et *Orientia tsutsugamushi* sont des bactéries intracellulaires strictes. Quand elles sont transmises à l'homme, elles se multiplient dans les cellules endothéliales des vaisseaux de petit et moyen calibre, causant une vascularite avec ses conséquences biocliniques.

On a longtemps classé dans cet ordre toutes les bactéries intracellulaires qui étaient colorées en rouge par la coloration de Gimenez. Cependant, la classification des rickettsies a été remaniée ces dernières années notamment grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire. Ainsi, *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q) et les bactéries du genre *Bartonella* ont été exclues de l'ordre des *Rickettsiales*. Actuellement, le terme de rickettsioses désigne les maladies dues aux bactéries du genre *Rickettsia* qui comprend le groupe boutonneux et le groupe typhus, ainsi que le typhus des broussailles du à *Orientia tsutsugamushi* (anciennement *Rickettsia tsutsugamushi*).

Les rickettsioses ont été historiquement divisées en « fièvres boutonneuses » et « typhus ». Cette distinction est d'abord clinique, les premières étant plutôt des fièvres avec signes cutanés et les secondes des fièvres avec signes encéphalitiques, le terme de « typhus » venant du grec ancien et signifiant « stupeur ». En fait, ces deux termes ont été largement intervertis dans la littérature avec des désignations multiples pour parfois la même maladie.

Les agents des rickettsioses sont transmis à l'homme par des arthropodes (poux, puces, tiques et autres acariens), qui jouent le rôle de vecteurs et/ou réservoirs. Ainsi, la contamination est liée à l'exposition aux vecteurs, qui ont chacun leurs spécificités de biotope, conditions environnementales et hôtes. Ces facteurs déterminent la répartition géographique des vecteurs, leur variation saisonnière, et les zones et périodes à risques pour les maladies correspondantes. Ceci est d'autant plus vrai pour les vecteurs réservoirs de bactéries (cas de certaines rickettsioses boutonneuses à tiques). Si quelques rickettsioses sont ubiquitaires (typhus murin), la plupart sont des maladies des zones tropicales.

1.1. Les rickettsioses du groupe boutonneux

1.1.1. Les tiques et autres arthropodes vecteurs des rickettsies du groupe boutonneux

Les Ixodidae ou « tiques dures » sont les vecteurs les plus anciennement connus des rickettsies du groupe boutonneux. Ces acariens hématophages parasitent la quasi-totalité des vertébrés à travers le monde et peuvent piquer l'homme. Pour celles vivant dans des biotopes ouverts, deux stratégies de recherche d'hôtes existent : (i) l'attente passive (« ambush strategy »), où les tiques grimpent sur la végétation, attendent le passage d'un hôte, pattes antérieures relevées, et s'y accrochent ; et (ii) l'attaque (« hunter strategy »), où les tiques repèrent leurs hôtes par différents stimuli émis et les attaquent (comme les *Amblyomma* spp. vecteurs de la fièvre à tique africaine). Enfin, certaines tiques sont dites endophiles, vivent dans des terriers, des nids, des niches de chiens, voire des habitations humaines, et attendent le retour de l'animal, ou de l'homme, pour piquer. C'est par exemple le cas de *Rhipicephalus sanguineus*, la tique brune du chien, qui pratique aussi la stratégie d'attaque. Cette tique, endémique des zones méditerranéenne et tropicale, est particulièrement apte à s'implanter dans des zones d'habitat artificiel en milieu rural ou urbain.

Certaines tiques ont une spécificité d'hôte importante. C'est le cas de *Rh. sanguineus*, très spécifique du chien, et qui a très peu d'affinité pour l'homme. Les facteurs favorisant le parasitisme humain sont mal connus. Il semble que les facteurs climatiques et environnementaux soient essentiels (les températures élevées augmentent l'agressivité de *Rh. sanguineus* pour piquer l'homme).

Dans une série algérienne de près de 167 cas adultes rapportés en 2009, 95 % des patients rapportaient un contact avec des chiens, 50 % une (des) piqûre(s) de tique(s), et une tique était toujours attachée chez 10 % d'entre eux au moment de la consultation.

D'autres tiques ont une spécificité moins stricte, comme les *Amblyomma* d'Afrique sub-saharienne qui se nourrissent habituellement sur une grande variété d'hôtes comme les grands mammifères mais aussi les rongeurs ou les oiseaux. Elles attaquent, piquent l'homme très volontiers et peuvent lui transmettre la fièvre à tique africaine.

A coté des tiques, vecteurs principaux des rickettsioses du groupe boutonneux, d'autres vecteurs ont été décrits. *Rickettsia felis* est une rickettsie du groupe boutonneux décrite il y a 20 ans avec une centaine de cas d'infection humaine publiée dans la littérature. Cependant, dans plusieurs études menées entre 2012 et 2015, *R. felis* a été détectée chez de nombreux patients atteints de fièvres d'origine inconnue en Afrique chez près de 15 % des malades dans certains villages. Les puces, notamment les puces de chats et de chiens, sont les principaux insectes putatifs qui transmettent la maladie.

Enfin, la rickettsiose vésiculeuse (« rickettsialpox »), due à *Rickettsia akari*, est transmise par *Liponyssoides sanguineus*, acarien ectoparasite de la souris grise *Mus musculus* et des cas ont été rapportés, principalement aux Etats-Unis, en Europe, en Afrique du Sud et récemment en Turquie.

1.1.2. Les principales rickettsioses à tiques

De nombreuses rickettsioses à tiques ont été décrites à travers le monde ces dernières années. La Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne (FBM) est l'une des premières maladies transmises par les tiques décrites chez l'homme. Les premiers cas de cette infection ont été rapportés à Tunis en 1910 et en 1930, le rôle de la tique brune du chien *Rhipicephalus sanguineus* dans la transmission de la maladie a été découvert et la bactérie causale *R. conorii*, identifiée.

La FBM est endémique dans le sud de l'Europe et sur le pourtour méditerranéen, notamment dans le sud de la France, mais on observe des cas sporadiques également en Europe centrale. Des études récentes rétrospectives montrent une activité persistante de la maladie en Espagne, au Portugal, en Sicile, en Sardaigne, en Bulgarie ou en Roumanie avec une tendance à l'augmentation chez les enfants. En Afrique du nord, la FBM est également endémique dans plusieurs pays du Maghreb, avec une incidence probablement en augmentation ces dernières années. La majorité des cas de FBM surviennent en été, et une corrélation peut être observée entre l'augmentation de son incidence et des températures élevées, ainsi qu'une diminution du nombre de jour de gel l'hiver précédent. De 2001 à 2011, 7 nouvelles rickettsies pathogènes du groupe boutonneux ont été détectées sur le continent africain (figure 1).

En 2012 cependant, *R. felis* a été détectée par biologie moléculaire chez des moustiques collectés en Afrique, dont des moustiques piquant l'homme. En 2015, les moustiques *Anopheles gambiae*, qui transmettent le parasite du paludisme en Afrique, ont été montrés capables de transmettre également *R. felis*, ce qui pourrait expliquer la fréquence de *R. felis* chez des patients atteints de fièvre d'origine indeterminée en zone impaludée.

1.2. Les rickettsioses du groupe typhus

1.2.1. Le typhus murin

Le typhus murin (syn. : typhus endémique, typhus nautique, typhus des boutiques, typhus des savanes), est une zoonose ubiquitaire dûe à une rickettsie du groupe typhus, *Rickettsia typhi*. Les réservoirs de la maladie sont les rongeurs *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus*. La puce du rat, *Xenopsylla cheopis*, vecteur principal, contamine l'homme par ses déjections qui pénètrent l'organisme par des lésions de grattage, par voie muqueuse ou par inhalation, et peut-être par piqûre. D'autres vertébrés, tels que les souris, les musaraignes, les opossums ou les chats, peuvent être porteurs de *R. typhi*. Les rickettsies peuvent d'autre part rester infectantes des années dans les poussières de déjections des puces dans l'habitat des rats. D'autres arthropodes (autres espèces de puces comme *Ctenocephalides felis*, puce du chat, et *Leptopsylla segnis*, puce de souris, poux, acariens) peuvent être vecteurs de la maladie en conditions de laboratoire.

Le typhus murin est cosmopolite et endémique dans les pays où les contacts avec les muridés sont fréquents notamment en zone tropicale, lorsque les contacts hommes/rats sont intimes (navires ou entrepôts alimentaires envahis par les rats ; dans les pays de savane à la saison des feux de brousse qui obligent les rats à se réfugier dans les villages).

Le typhus murin est sous-diagnostiqué en zone tropicale mais c'est comme une cause importante de « fièvre d'origine indéterminée » dans des études cliniques, au Laos (10 %) ou en Thaïlande. Le typhus murin a été récemment décrit comme étant endémique de l'île de la Réunion. Un contact avec des puces ou des rats est rapporté dans moins de 50 % des cas.

1.2.2. Le typhus épidémique

Le typhus épidémique est encore appelé typhus à poux ou typhus historique. Il est dû à une rickettsie du groupe typhus, *Rickettsia prowazekii*. Le typhus épidémique est transmis à l'homme par le pou du corps *Pediculus humanus humanus* (syn. *P. humanus corporis*), spécifique de l'homme, et dont les œufs sont pondus dans les plis des

vêtements (sous-vêtements, ceintures, chaussettes, cols). Les poux de corps, strictement hématophages à tous les stades, ont des repas sanguins fréquents et répétés. Ils survivent dans les vêtements et profitent du froid et du manque d'hygiène pour se multiplier. Les poux de corps prolifèrent ainsi pendant les périodes de guerre, de conflit, de famine, lors de catastrophes naturelles, dans les prisons ou les camps de réfugiés.

L'incidence annuelle du typhus épidémique reste faible, mais l'infection reste un problème en Afrique (Ethiopie, Nigeria, Burundi), en Amérique centrale, en Amérique du Sud et en Asie. Oublié depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, le typhus est réapparu dans les années 90. Une grande épidémie a été rapportée au Burundi pendant la guerre civile, avec 100 000 personnes infectées. Des cas sporadiques ont été rapportés en Afrique du Nord et des épidémies ont été observées en Russie et au Pérou. Un cas importé d'Algérie en France a été rapporté en 1999.

R. prowazekii est transmis à l'homme soit par contact avec les déjections de poux infectés, en cas de lésions de grattage du au prurit déclenché par leurs piqûres, soit par inhalation ou contact des muqueuses ou conjonctives avec les fèces du pou ou avec des poux écrasés. Le réservoir principal, excepté aux Etats-Unis (où les écureuils volants et leurs ectoparasites sont impliqués), est l'homme. En effet, les poux infectés meurent (« la maladie des poux rouges ») et ne transmettent pas la bactérie à leur descendance. De plus, si l'hôte devient très chaud à cause de la fièvre notamment, les poux le quittent.

1.3. *Orientsia tsutsugamuchi*, responsable du typhus des broussailles

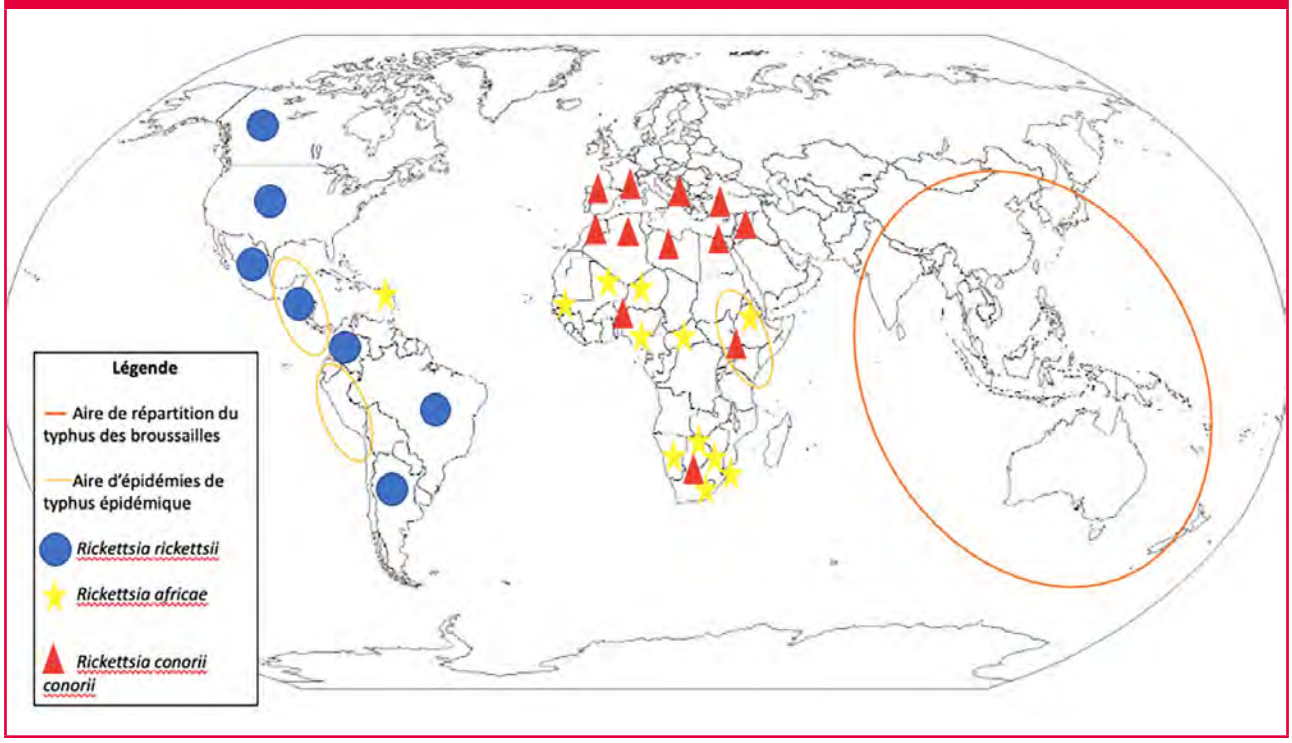
Le typhus des broussailles (syn., « scrub typhus », fièvre fluviale japonaise ou typhus tropical), est du à *Orientia tsutsugamushi* (anciennement *Rickettsia tsutsugamushi*). Connue depuis des siècles en Chine, l'intérêt pour cette maladie s'est accru après la deuxième guerre mondiale quand plus de 15 000 cas ont été diagnostiqués parmi les forces alliées, avec un taux de mortalité variant de 1 à 35 %. Cette incidence élevée de la maladie pendant la deuxième guerre mondiale, et à un degré moindre pendant la guerre du Vietnam, n'était pas due au manque d'hygiène ou de soins ni à des conditions de guerre, mais à la présence massive d'individus non-immuns dans la niche écologique des acariens vecteurs.

La maladie est connue en Asie du Sud-Est, au Japon, dans les îles du Pacifique ouest, au Pakistan, en Astrakhan, en Inde et au nord de l'Australie (figure 1). On estime qu'un milliard de personnes vivent en zone à risque et qu'il y aurait plus d'un million de cas chaque année. De nombreux cas de « fièvre d'origine indéterminée » sont des typhus des broussailles en zone endémique (15 % au Laos dans une étude rapportée en 2006). Le typhus des broussailles a réémergé dans certaines régions tropicales comme les Maldives par exemple.

1.4. Fièvre à tique africaine

La fièvre à tique africaine est endémique en Afrique sub-saharienne, mais aussi dans les Antilles. En effet, les tiques *Amblyomma variegatum*, vecteurs de la maladie en zone rurale, y avaient été transportées par l'homme avec des bovins au 18e siècle. Dans les plus grandes séries décrites de fièvre à tique africaine, un contact ou une piqûre de tique est rapportée dans 44 % des cas.

Figure 1. Répartition géographique des agents de rickettsioses dans les zones tropicale et adjacente



R. typhi, agent ubiquitaire du *typhus murin*, n'est pas représentée.

Selon les régions, la maladie est saisonnière ou endémique toute l'année en fonction des exigences écologiques des vecteurs. Les vecteurs de la maladie sont des acariens de la famille des Trombididés et du genre *Leptotrombidium* (communément appelés « chiggers » en anglais) qui ne prennent qu'un seul repas de sang, et ce au cours de leur stade larvaire. Ainsi, ils ne parasitent qu'un seul type d'hôte, en général des rongeurs, au cours de leur vie et le parasitisme dure en général 3 à 4 jours. Les *Leptotrombidium* ne recherchent pas l'hôte activement mais attendent que ce dernier vienne à leur rencontre. L'homme est un hôte accidentel.

La répartition des « chiggers » (et donc les zones à risque) comprend les zones de végétation broussailleuse et à proximité des rivières, mais aussi des zones écologiques diverses : semi-déserts, déserts, forêts ou massifs montagneux. Les activités à risques restent les activités agricoles, tandis que les soldats en campagne sont particulièrement exposés.

2. Clinique

2.1 Les rickettsioses du groupe boutonneux

Les rickettsioses du groupe boutonneux, ont des caractéristiques cliniques plus ou moins communes. La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM), est sans doute la plus représentative dans l'association fièvre-escarre-éruption. Après une incubation de 6 à 7 jours, le début est brutal. Dans la série de 167 cas de FBM décrits en Algérie et rapportée en 2009, tous les patients étaient fébriles avec une fièvre souvent élevée en plateau. Un exanthème maculo-papuleux atteignant fréquemment les paumes et les plantes était constaté dans 98 % des cas et cet exanthème était purpurique chez 15 % d'entre eux (photo 1A). Une escarre d'inoculation (là où la tique avait piqué) était observée dans 74 % des cas (photo 1B).

Photo 1A. Éruption maculopapuleuse de la fièvre boutonneuse méditerranéenne
(Dr Nadjet MOUFFOK)

Photo 1B. Escarre d'inoculation dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne
(Dr Nadjet MOUFFOK)

L'escarre est généralement unique dans la FBM, même si l'on a déjà décrit des patients avec plusieurs escarres (du fait du peu d'affinité pour les *Rh. sanguineus* pour piquer l'homme et de la faible prévalence des tiques infectées dans la nature). Les signes généraux (frissons, myalgies, céphalées) et extradermatologiques sont fréquents (manifestations neurologiques, digestives, cardiovasculaires, pulmonaires, notamment dans les formes graves). Les atteintes ophtalmiques, notamment des conjonctivites (porte d'entrée après manipulation de tique) et des rétinites, responsables de baisse de l'acuité visuelle sont également fréquentes.

La maladie est souvent modérée ; 50 % des cas sont asymptomatiques. Dans les cas symptomatiques, la fièvre est présente dans 59-100 % des cas, les céphalées dans 62-83 %, des myalgies dans 63-87 %. Une escarre d'inoculation est présente dans 53-100 % des cas et plus d'une fois sur deux, les escarres sont multiples. Elles sont fréquemment situées sur les jambes. Des adénopathies régionales sont fréquentes (43-100 %). L'exanthème est présent dans la moitié des cas et il peut être vésiculaire (25 %). Des aphtes, des stomatites et des arthralgies sont des manifestations moins fréquentes. L'évolution est en général favorable en une dizaine de jours sans traitement, ou rapidement sous doxycycline. Aucun cas fatal n'a été rapporté. Parmi les quelques complications, des arthrites, des myocardites, des manifestations neuropsychiatriques ont été observées. Le caractère bénin de la maladie explique qu'elle est essentiellement connue chez des voyageurs au retour de safari, et des militaires, plutôt que dans les populations autochtones. Une étude conduite au Cameroun a cependant rapporté *R. africae* comme cause de « fièvre d'origine indéterminée » dans environ 5 % des cas.

Si le diagnostic de rickettsiose doit être évoqué systématiquement devant la triade fièvre, exanthème, escarre d'inoculation, certains signes sont parfois absents. L'escarre est par exemple absente dans la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses.

Dans la rickettsiose vésiculeuse (« rickettsialpox ») due à *Rickettsia akari*, la lésion élémentaire est d'abord maculo-papuleuse, de 2 à 10 mm, puis vésiculeuse et enfin croûteuse. Enfin, la part de certaines rickettsioses du groupe boutonneux est significative dans les « fièvres d'origine indéterminée ». Ainsi, *R. felis*, dont les caractéristiques cliniques sont incomplètement connues, a été diagnostiquée dans 4 % de ces fièvres dans deux séries (Sénégal et Kenya) en 2010.

La sévérité potentielle et la mortalité des rickettsioses boutonneuses est variable. Ainsi, la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) est, avec la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses due à *R. rickettsii* (Amérique du Nord et Amérique du Sud) une des plus sévères rickettsioses à tiques. Dans la série algérienne évoquée plus haut, 50 % des patients ont été hospitalisés. Les formes sévères avec défaillance multiviscérale présentaient les facteurs de risques suivants : alcoolisme chronique, diabète, déficit en G6PD, âge avancé, ou le retard au traitement et l'utilisation d'antibiotiques inefficaces comme les bêtalactamines. La mortalité globale approchait 4 %, mais dépassait 50 % dans les formes sévères avec défaillance multiviscérale. D'autres rickettsioses sont moins sévères. C'est par exemple le cas de la fièvre à tique africaine due à *R. africae* en Afrique sub-saharienne, avec une évolution en générale bénigne et aucun cas fatal rapporté.

Le tableau 1 présente les caractéristiques des rickettsioses du groupe boutonneux à tiques de la zone tropicale et méditerranéenne.

Tableau 1. Caractéristiques de Rickettsioses du groupe boutonneux transmises par des tiques que l'on peut rencontrer en zone tropicale et Méditerranéenne, classées par ordre décroissant de fréquence

Espèce	Principale espèce de tiques vectrices	Nom de la maladie	Répartition géographique	Caractéristiques cliniques principales
Rickettsia conorii conorii	*Rhipicephalus sanguineus*	Fièvre Boutonneuse	Pourtour méditerranéen/ Afrique sub saharienne	Eruption maculo papuleuse touchant avec atteinte des paumes et des plantes, escarre unique++
Rickettsia africae	*Amblyomma variegatum/ hebraeum*	Fièvre à tiques Africaine	Afrique du Sud+++, Afrique Sub-saharienne, Antilles	Escarres multiples, rash et fièvre plus discrets que dans la FBM
Rickettsia sibirica	*Hyalomma* spp	Lymphangitis Associated Rickettsia (LAR)	Région Méditerranéenne	Escarre, lymphangite avec ADP De drainage, eruption maculo papuleuse
Rickettsia rickettsii	*Dermacentor* spp, *Rhipicephalus* spp, *Amblyomma* spp	Fièvre pourprée des montagnes rocheuses	Continent américain	Escarre rarement présent, tableau sévère purpura défaillance multiviscérale
Rickettsia australis	*Ixodes* spp	Typhus du Queensland	Australie (Queensland)	Exanthème vésiculeux, rash, ADP
Rickettsia conorii indica	*Rhipicephalus sanguineus*	Indian Tick typhus	Inde	Similaire à la FBM
Rickettsia conorii israelensis	*Rhipicephalus sanguineus*	Fièvre Boutonneuse d'Israël	Israël	Similaire à la FBM, escarre moins fréquent

2.2. Le typhus murin

L'incubation du typhus murin est de 7 à 14 jours et l'invasion peut être brutale ou progressive. Le début associe une fièvre élevée, des céphalées, une asthénie extrême et des myalgies. À la phase d'état, la fièvre est en plateau. Il n'y a pas d'escarre. Un exanthème maculeux ou maculo-papuleux peut apparaître en trois à six jours (jusqu'à 18 jours) ; il est présent dans 50 à 79 % des cas. Certaines autres manifestations cliniques sont possibles : gastro-intestinales, respiratoires, et neurologiques.

2.3. Le typhus épidémique

Après une période d'incubation de 10 à 14 jours, les patients présentent une sensation de malaise avant une apparition brutale de fièvre, céphalées (100 %) et myalgies (70 - 100 %). Pendant l'épidémie des années 90 au Burundi, une attitude d'accroupissement due aux myalgies était appelée « sutama » dans la population. D'autres symptômes sont fréquents : nausées, vomissements, anorexie, arthralgies, douleurs abdominales. Une atteinte pulmonaire (bronchite, pneumopathie interstitielle, bronchiolite), une splénomégalie ou une conjonctivite peuvent survenir. Les complications neurologiques (signes d'irritation méningée, confusion, prostration, somnolence, coma, hémiplégie, monoplégie, myélite, névrite) et cardiaques sont fréquentes (80 % des cas) et font la gravité de la maladie.

Il n'y a pas d'escarre d'inoculation aux sites de piqûre par les poux. La plupart des patients développent un exanthème maculeux, maculo-papuleux ou pétéchial débutant au tronc et s'étendant aux membres. Sur peau noire, un examen clinique minutieux est indispensable pour le discerner. La face, la paume des mains et la plante des pieds sont en règle épargnées. Une gangrène des extrémités peut se produire dans les cas graves.

Les patients non traités qui survivent au typhus restent infectés toute leur vie. Ils peuvent souffrir d'une forme de recrudescence parfois tardive de l'affection, la maladie de Brill-Zinsser.

L'histoire naturelle de la maladie est caractérisée par une létalité de 60 %, réduite à 4 % par l'antibiothérapie. La maladie de Brill-Zinsser peut apparaître de nombreuses années après la phase aiguë. Les symptômes sont moins bruyants et la létalité plus faible (1,5 %).

2.4. Le typhus des broussailles

L'incubation du typhus des broussailles varie de 5 à 20 jours. La maladie débute brutalement et associe fièvre, céphalées et myalgies. L'examen peut alors noter une petite plaie ou vésicule au lieu d'inoculation, qui deviendra une escarre (présente dans 50 % des cas environ), et qui est drainée par une adénopathie sensible. Le tableau clinique habituel comporte des céphalées, des myalgies, une fièvre élevée supérieure à 39 °C en plateau pendant 10 jours environ et surtout une polyadénopathie généralisée (85 %). On peut noter une escarre (50 %), une injection conjonctivale. En revanche, l'exanthème maculeux ou maculo-papuleux est inconstant (34 %). Il apparaît vers le 3e jour de la maladie, atteint le tronc, les membres et la face, et disparaît vers le 7e jour. Une hépato-splénomégalie peut exister (30 %). Les signes neurologiques peuvent être au premier plan avec une asthénie extrême et parfois une confusion. Un syndrome méningé peut être noté et la ponction lombaire retire un LCR comportant quelques éléments mononucléés. Dans les formes sévères, il existe des atteintes myocardiques, pulmonaires ou rénales. Une tendance hémorragique et des anomalies de la coagulation jusqu'à la CIVD, peuvent être notées. En dehors des cas sévères, l'évolution est favorable en 2 à 3 semaines. La létalité varie de 0 à 30 % selon le terrain, la localisation géographique et la souche. En zone endémique, on peut être infecté plusieurs fois par des souches différentes ; les formes successives sont en général atténuées. En dehors des cas sévères avec tendance hémorragique, l'évolution est favorable en 2 à 3 semaines. La létalité peut varier de 0 à 30 %.

Tableau 2. Caractéristiques des Rickettsioses du groupe typhus et du typhus des broussailles

Espèce	Vecteur	Nom de la maladie	Répartition géographique	Caractéristiques cliniques principales
Rickettsia typhi	Puces de rats *Xenopsylla cheopis*	Typhus murin	Ubiquitaire	Fièvre, éruption cutanée, escarre absent, diagnostic différentiel de dengue ou leptospirose en zone de coendémie (Asie du Sud-Est notamment)
Orientia	Acariens thrombiculidés (aoûtats)	Typhus des broussailes	Asie du Sud-Est++ Japon, Océan pacifique Ouest, Inde	Fièvre, eruption, escarre d'inoculation, poly adénopathies
Rickettsia australis	*Ixodes* spp	Typhus du Queensland	Exanthème vésiculeux, rash, ADP	Australie (Queensland)
Rickettsia conorii indica	*Rhipicephalus sanguineus*	Indian Tick typhus	Similaire à la FBM	Inde
Rickettsia prowazeki	Poux de corps *Pediculus humanus corporis*	Typhus épidémique	Populations très précaires infestées par des poux de corps, foyers épidémiques	Fièvre, éruption céphalées, prostration, obnubilation, résurgence sous forme de maladie de Brill-Zinsser

3. Diagnostic

Le diagnostic des rickettsioses du groupe boutonneux ou du typhus des broussailles est avant tout clinique. Il doit faire débuter le traitement en attendant la confirmation de laboratoire. Le diagnostic de typhus murin, du fait de cette présentation très variable, est très peu souvent évoqué d'emblée, et la maladie est sous diagnostiquée en zone tropicale. Le tableau clinique st souvent celui d'une « fièvre d'origine indéterminée ». Les contextes de précarité sociale, de pauvreté et donc de parasitisme par les poux doivent faire systématiquement évoquer le typhus épidémique. Un traitement doit être rapidement entrepris afin d'éviter une importante mortalité.

3.1. Signes biologiques non spécifiques

Des anomalies biologiques non spécifiques telles qu'une thrombopénie, une leucopénie, parfois suivies d'une hyperleucocytose, une anémie ou une cytolyse hépatique sont fréquentes. Les rickettsioses du groupe typhus peuvent de plus donner hyponatrémie, syndrome inflammatoire biologique, voire insuffisance rénale et hypoalbuminémie.

3.2. Signes biologiques spécifiques

La sérologie est la technique le plus utilisée et la plus disponible pour le diagnostic des rickettsioses. Une technique ancienne, le test de Weil et Félix, peu spécifique et peu sensible reste néanmoins utilisée dans de nombreux pays, notamment en zone tropicale. Ce test utilise la communauté antigénique des rickettsies avec trois souches de *Proteus* : OX2 (pour les rickettsies du groupe boutonneux), OX19 (pour le groupe typhus) et OXK (pour *O. tsutsugamushi*).

Cependant, l'immunofluorescence (IF) est la technique de référence. Dans tous les cas, la séroconversion peut être tardive. Il existe des réactions croisées entre les rickettsies du même groupe, du même genre, voire entre les rickettsies et des bactéries très différentes. Pour les rickettsioses du groupe boutonneux et du groupe typhus, les kits commerciaux ne testent en général que deux ou trois antigènes (*R. conorii, R. rickettsii, R. typhi*), qui ont des réactions croisées avec les autres bactéries du groupe. Pour le typhus de broussailles, il est nécessaire d'utiliser des antigènes d'au moins 4 souches (en général Karp, Kato, Kawasaki et Gilliam) pour les tests sérologiques.

Des techniques spécialisées sont utilisées, comme le Western blot et l'adsorption croisée, dans les centres de références.

La détection moléculaire et l'identification des rickettsies par PCR et séquençage sont sensibles et spécifiques si le plateau technique est disponible. Ces techniques peuvent être utilisées à partir du sang, de biopsies cutanées (l'escarre étant la pièce de choix), et même d'écouvillonnage d'escarre avec un écouvillon de coton frotté sur l'escarre. Cette dernière procédure a permis en 2010 et 2011, de diagnostiquer des cas de FBM et de fièvre à tique africaine, à partir d'écouvillonnage fait en zone endémique et envoyés au Centre National de Référence à Marseille.

L'isolement en culture cellulaire des rickettsies reste le *gold standard* du diagnostic des rickettsioses, cette technique n'est disponible que dans les laboratoires de références de niveau de sécurité biologique 3.

Des signes évocateurs et le contexte épidémiologique sont suffisants pour débuter un traitement avant la confirmation diagnostique. Celle-ci sera obtenue en général par deux prélèvements sérologiques à 10-15 jours d'intervalle, parfois plus. Le diagnostic moléculaire ou l'isolement en culture seront justifiés dans les formes graves, atypiques ou dans des zones où il n'avait pas jusque là été décrit de rickettsioses.

Enfin, les arthropodes peuvent être utilisés comme outils épidémiologiques. Idéalement, ils sont envoyés vivants au laboratoire. Par exemple, pour les tiques, un tube aéré fermé par du coton légèrement humide est suffisant. Ils peuvent également être envoyés dans un centre spécialisé, congelés, réfrigérés ou à défaut dans de l'alcool. Il faut éviter de les mettre dans du formol ou du liquide de Bouin. Les techniques de coloration, de culture, d'immunodétection ou les techniques moléculaires peuvent être utilisées selon le mode de conservation. Par exemple, des poux morts envoyés par la poste au Centre National de Référence à Marseille ont permis, par biologie moléculaire, de confirmer et suivre les épidémies de typhus épidémique dans des camps de réfugiés au Burundi à la fin des années 90.

4. Traitement. Évolution

Une antibiothérapie empirique doit être prescrite devant toute suspicion de rickettsiose, avant la confirmation diagnostique, mais si possible après réalisation de prélèvements microbiologiques. Les tétracyclines sont le traite-

ment de référence pour toutes les rickettsioses (doxycycline 200 mg/j chez l'adulte). En cas de forme sévère, elles peuvent même être utilisées, en l'absence de tout autre traitement, chez l'enfant (doxycycline : 2,2 mg/kg/12 h jusqu'à 45 kg ; maximum de 100 mg/12 h). Dans beaucoup de régions du monde, le chloramphénicol (500 mg/6 h chez l'adulte ; 50-75/mg/kg/j chez l'enfant) ou le thiamphénicol sont largement utilisés comme traitement empirique car leur large spectre inclut d'autres maladies sévères, telles qu'une infection invasive à méningocoque ou, dans une moindre mesure, la fièvre typhoïde, qui peuvent avoir une présentation proche de la forme sévère de rickettsiose.

Une dose orale unique de 200 mg de doxycycline est très efficace dans le typhus épidémique, le typhus murin et la fièvre boutonneuse méditerranéenne en dehors des formes graves. Dans les autres rickettsioses, la durée du traitement n'est pas codifiée (1 à 7 jours selon l'évolution, ou 3 à 5 jours après l'apyrexie). Cependant pour le typhus de broussailles, le traitement doit être de 7 jours. Des souches résistantes à la docycycline ont été isolées en Thaïlande.

Pour les rickettsioses du groupe boutonneux, l'alternative à la doxycycline, notamment chez la femme enceinte ou le jeune enfant, est la josamycine (3 g/j chez l'adulte ou 50 mg/kg/j chez l'enfant) pendant 7 jours. Les nouveaux macrolides (clarithromycine, azithromycine) ont été proposés dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne et le typhus de broussailles. L'utilisation des fluoroquinolones n'est pas recommandée.

5. Prévention

Actuellement, il n'y a aucun vaccin disponible pour prévenir les rickettsioses, y compris le typhus épidémique.

La meilleure prévention consiste à éviter les piqûres d'arthropodes et passe par l'utilisation de répulsifs à base de DEET (N,N-Diéthyl-m-toluamide, 15 à 30 %) sur la peau exposée, et par le traitement des vêtements par des acaricides de contact (efficaces jusqu'à plusieurs semaines) à base de perméthrine. C'est le cas de la plupart des produits anti-moustiques pour vêtements vendus dans le commerce. Ce système est notamment utilisé par de nombreuses armées à travers le monde pour protéger les soldats. Toute tique trouvée attachée peut être retirée avec une pince spécialisée ou de type pince à épiler, suivi d'une désinfection superficielle à l'alcool. Tout « traitement » préalable d'une tique attachée (éther, pétrole, colle, etc.) est à proscrire. En l'absence de signe clinique, il n'y a pas d'indication à débuter une antibiothérapie préventive.

Concernant les poux de corps, l'éradication est la seule stratégie de lutte. La méthode la plus simple pour se débarrasser des poux de corps est de changer complètement de vêtements. D'autres mesures, comme leur lavage avec de l'eau chaude (> 50 °C), peuvent être efficaces. Dès qu'ils sont secs, ils peuvent être à nouveau portés.

L'efficacité thérapeutique de l'ivermectine administrée par voie orale pour éradiquer les poux a été rapportée.

La chimioprophylaxie du typhus des broussailles par prise unique de doxycycline (200 mg) avait été proposée et semblait efficace pour des militaires en Asie du Sud-Est. On ne sait pas si la chimioprophylaxie quotidienne du paludisme par la doxycycline, quand elle est indiquée, protège contre les rickettsioses.

Recommandations aux voyageurs

Les rickettsioses sont considérées comme la 3e cause de fièvre au retour de voyage tropical.

La fièvre à tique africaine est la plus fréquente notamment au retour de safari dans le sud de l'Afrique.

La fièvre d'origine indéterminée au retour de voyage doivent faire recherche une rickettsiose du groupe boutonneux ou un typhus murin.

La prévention repose sur la protection personnelle antivectorielle.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection – Centre National de Référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* :

https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/presentation-du-cnr/

Fièvre Q

1. Épidémiologie

La fièvre Q est une zoonose causée par *Coxiella burnetii*. La primo-infection symptomatique est une dénommée fièvre Q aiguë. Dans de rare cas, la bactérie peut échapper au contrôle immunitaire et donner des infections chroniques focalisées persistantes potentiellement mortelles. La fièvre Q (Query pour « bizarre ») est reconnue depuis 1935 suite à une épidémie de maladie fébrile dans un abattoir du Queensland, en Australie. *C. burnetii*, agent potentiel de bioterrorisme (classe B du CDC), a une distribution mondiale, y compris dans les zones tropicales.

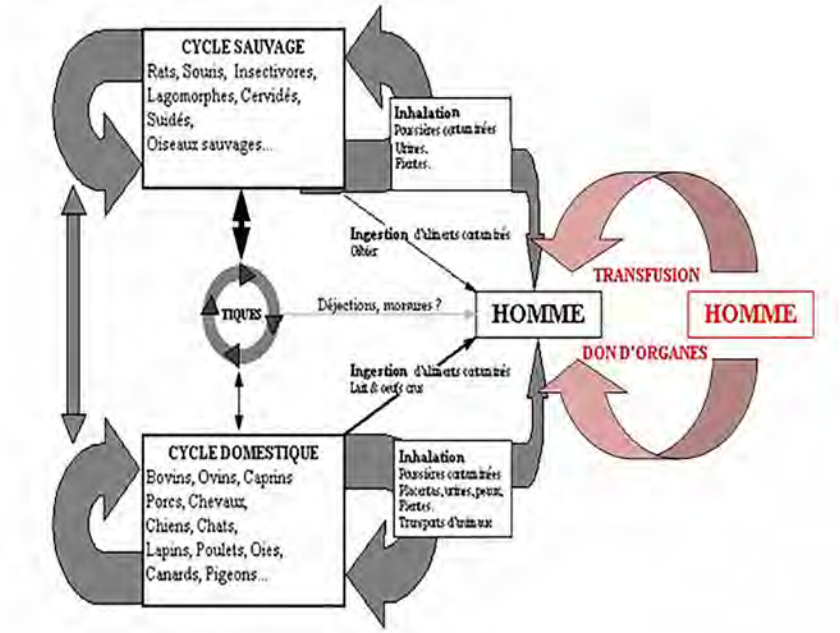
La fièvre Q est une zoonose cosmopolite (figure 1). L'homme et un hôte accidentel. Le réservoir comprend les mammifères (bovins, moutons, chèvres surtout), les oiseaux et les arthropodes (principalement tiques). Les mammifères infectés excrètent *C. burnetii* dans les urines, les fèces, le lait mais la transmission se fait principalement à partir des produits de parturition. L'exposition de l'homme est le résultat de l'inhalation d'aérosols contaminés à partir de ces produits de parturition (placenta, liquide amniotique) de bétail infecté. L'exposition professionnelle est fréquente. La contamination se fait par ingestion de lait cru, exposition au sang, voie trans placentaire ou sexuelle (figure 2).

Figure 1. Répartition mondiale de la coxiellose

Des petites épidémies dans des villages du sud de la France sont survenues suite au mistral soulevant des bactéries du sol contaminé après le passage des troupeaux même à plusieurs kilomètres de là. La transmission interhumaine est rarissime.

Bien que la fièvre Q soit cosmopolite, son incidence mondiale est variable en raison de l'absence de spécificité clinique et d'une documentation réservée aux centres de référence. Dans le sud de la France, l'incidence de la fièvre Q aiguë est d'environ 50 cas pour 100 000 personnes par an, soit environ 1 cas d'endocardite liée à la fièvre Q pour 1 000 000 de personnes par an. En Europe, les cas de fièvre Q aiguë se produisent plus fréquemment au printemps et en début d'été. Des épidémies de grande ampleur de fièvre Q ont été rapportées dans plusieurs pays en Europe et Amérique du Nord. L'une des épidémies les plus spectaculaires a eu lieu aux Pays-Bas entre 2007 et 2010 avec plus de 4000 cas humains rapportés. L'incidence en France est de 2,5 /100 000 habitants (CNR). En Guyane française, l'incidence est de 20 à 40 cas /100 000 habitants avec des pics à 120 cas (années 2000) alors qu'aucun cas n'était signalé ailleurs en Amérique du Sud.

Figure 2. Modes de transmission de la coxiellose (Gérardin CNR Marseille)



2. Physiopathologie

Coxiella burnetii est une petite bactérie (de 0,3 à 1 µm), polymorphe, possédant une membrane semblable aux bactéries à Gram négatif, colorable par la méthode de Gimenez. Alors que précédemment classée comme une *Rickettsia*, *C. burnetii* a été placé dans la subdivision gamma des protéobactéries, la rapprochant plus des *Legionella* et *Francisella* que des *Rickettsia*. *Coxiella burnetii* se caractérise par une pseudo sporulation la protégeant longtemps dans le milieu extérieur, un hébergement par les macrophages chez les mammifères et une variation antigénique ou de phase.

3. Clinique

Environ la moitié des personnes infectées par *C. burnetii* sont asymptomatiques et seulement 2 % seront hospitalisées (figure 3). L'infection est plus souvent symptomatique et plus fréquente chez les hommes adultes. Les infections focalisées persistantes à *C. burnetii* par un diagnostic plus de 6 mois après l'infection aiguë, symptomatique ou non, et surviennent chez 5 % des patients après la primo-infection.

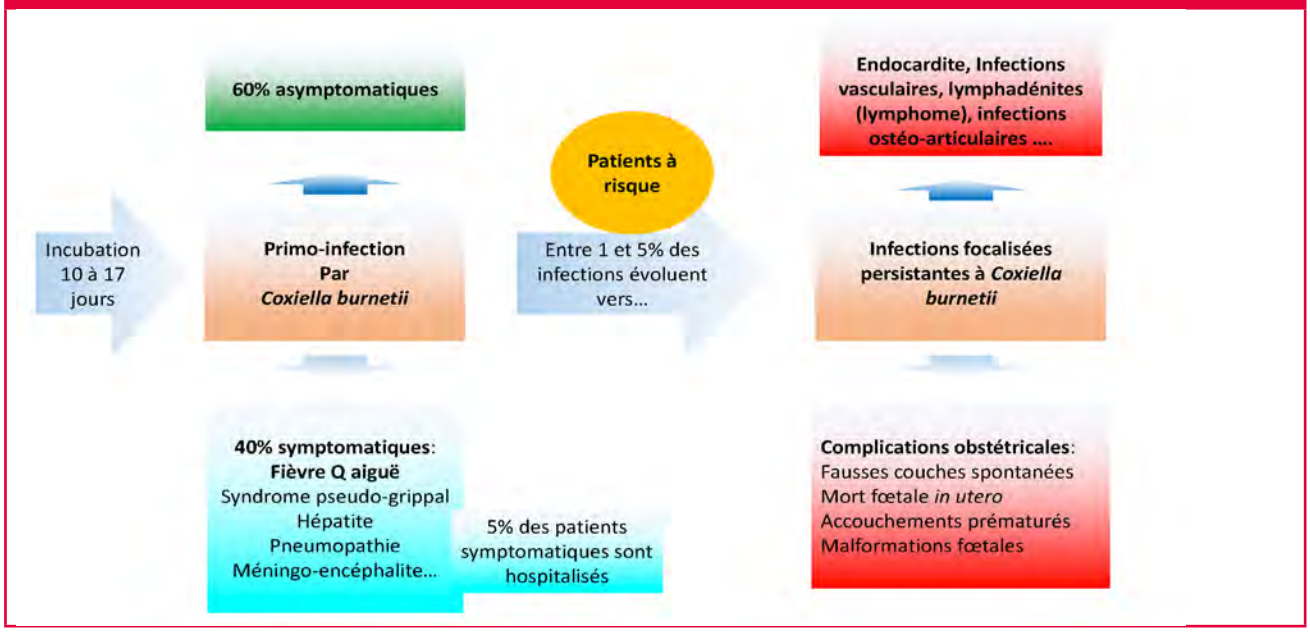
3.1. Infection aiguë

Après une incubation d'environ 20 jours on peut observer :

1. une forme pseudo-grippale, fréquente, avec fièvre à 40°C, asthénie, céphalées et myalgies ;
2. une pneumonie de fréquence variable : > à 90% des cas en Guyane (PFLA) et de 8 à 30 % ailleurs. Un SDRA est possible avec un épanchement pleural. L'auscultation, peu informative, contraste avec le syndrome général bruyant. La radiographie pulmonaire visualise une pneumonie atypique ;
3. L'hépatite est aussi une manifestation commune et peut être minime, modérée ou sévère. L'ictère est rarement présent. L'infection aiguë peut se manifester comme une hépatite granulomateuse (photo 1).

D'autres formes aiguës peuvent associer une éruption maculo-papuleuse, un purpura, une péricardite, une myocardite, une gastro-entérite, une méningo-encéphalite aseptique, une cholécystite aiguë alithiasique, une uvéite, une névrite optique, une thyroïdite ou une vascularite.

Figure 3. Histoire naturelle de l'infection par *Coxiella burnetii*



3.2. Infections focalisées persistantes

Les infections focalisées persistantes peuvent se développer insidieusement des mois ou des années après la maladie aiguë, en particulier chez les patients immunodéprimés et/ou ayant des comorbidités. Il s'agit principalement des endocardites et moins fréquemment des anévrismes mycotiques vasculaires ou des infections de prothèse vasculaire, toutes ces formes ayant un pronostic sévère. Des infections ostéo-articulaires et une hépatite fibrosante sont possibles. La tomographie par émission de positron a permis d'identifier de plus en plus de lymphadénites chroniques (dont quelques rares cas évoluent vers un lymphome) et d'infections ostéo-articulaires.

Le diagnostic des endocardites et des infections vasculaires à *C. burnetii* repose sur des critères actualisés mais qui ne font pas encore complètement consensus selon les équipes de recherche (équipe marseillaise vs. équipes hollandaises).

Chez les patients ayant une maladie valvulaire cardiaque, en particulier une prothèse valvulaire, une valve aortique bicuspide ou un prolapsus valvulaire mitral, la fièvre Q aiguë évolue en l'absence de traitement adapté vers une endocardite chez environ 40 % des patients. Certains patients qui développeront une endocardite à *C. burnetii* ont une valvulopathie pré-existante cliniquement silencieuse et non diagnostiquée. Une échographie cardiaque (trans-thoracique ou trans-oesophagienne) est justifiée chez tous les patients atteints de fièvre Q aiguë. L'angioscanner et/ou le TEP scanner pourront compléter l'exploration vasculaire.

Pendant la grossesse, la fièvre Q est le plus souvent asymptomatique, mais elle peut entraîner des complications obstétricales (avortement spontané, retard de croissance, mort fœtale *in utero*, oligo-amnios, accouchement prématuré et malformations fœtales ...).

Chez les enfants, la fièvre Q aiguë est souvent asymptomatique. L'endocardite peut survenir chez des enfants atteints de cardiopathie congénitale ou de valvulopathie rhumatismale.

4. Diagnostic

4.1. Signes biologiques non spécifiques

Une hyperleucocytose (25 %), une thrombopénie (25 %) ou des enzymes hépatiques élevées (85 %) sont les anomalies biologiques les plus fréquentes. Des auto-anticorps sont fréquemment trouvés dans la fièvre Q, bien que leur signification soit encore inconnue. En Guyane, devant une fièvre nue ou un foyer de pneumopathie, l'association d'une CRP élevée supérieure à 185 mg/L, d'un taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles normaux et de céphalées est très évocateur de fièvre Q aiguë.

4.2. Diagnostic microbiologique

Le test d'immunofluorescence (IFI) évaluant les IgG, IgM et parfois les IgA contre les antigènes de phase I et phase II est actuellement la méthode de référence. En phase II, des taux d'IgG ≥ 200 et IgM ≥ 50 signent une infection récente alors que des taux IgG de phase I > 800 suggèrent une infection chronique. Plus le taux d'IgG de phase I est élevé, plus la probabilité d'être en présence d'une infection chronique est grande. La persistance de niveaux élevés d'anticorps de phase I six mois après la fin du traitement ou la réascension des titres d'anticorps préalablement décroissants peuvent signaler le développement d'une infection chronique. La surveillance sérologique doit être effectuée à 3 mois et/ou au moins six mois après la fièvre Q aiguë, surtout chez les immunodéprimés, les femmes enceintes et les personnes ayant une valvulopathie ou une anomalie vasculaire (risque d'infection focalisée persistante). Le suivi clinique et sérologique, jusqu'à la baisse des IgG de phase 1 en dessous de 880, est primordial.

La Polymerase Chain Reaction (PCR) a été employée avec succès pour détecter l'ADN dans des cultures cellulaires et dans des échantillons cliniques. La PCR conforte par ailleurs le diagnostic sérologique des infections focalisées avec persistance d'IgG de phase I.

L'isolement de *C. burnetii* en culture doit être effectué en laboratoire de niveau de sécurité biologique 3. La technique de culture en tube-bijoux ou shell-vial est la meilleure technique et la plus simple, permettant l'isolement de *C. burnetii* à partir de sang ou de tissus, y compris des valves cardiaques.

Coxiella burnetii peut être identifiée par analyse immunohistochimique des valves réséquées ou des biopsies de foie en utilisant un anticorps monoclonal et une contre-coloration à l'hématoxyline (photos 1 et 2).

Photo 1. Atteinte hépatique granulomateuse au cours de la fièvre Q aiguë
(Dr Hubert LEPIDI)

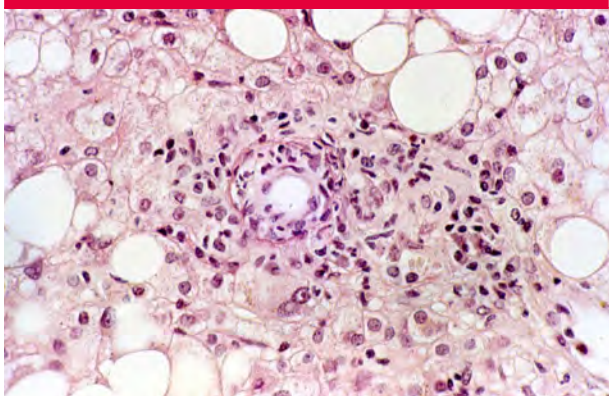
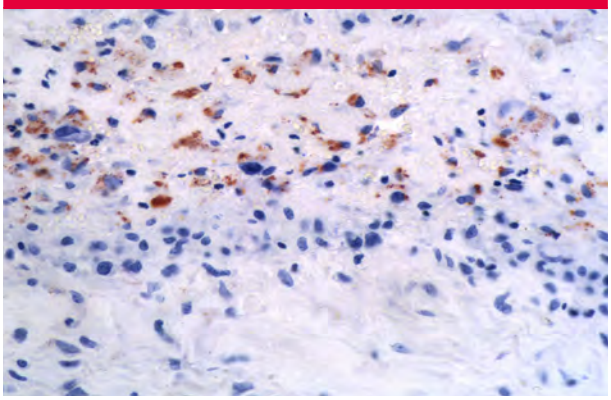


Photo 2. Endocardite chronique à *Coxiella burnetii* révélée par l'immunohistochimie d'une valve cardiaque réséquée
(Dr Hubert LEPIDI)



4.3. Diagnostic différentiel

De nombreuses infections peuvent se manifester de façon similaire à la fièvre Q, dont *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Leptospira* spp., infections virales (légionellose, infection à EBV, cytomégalovirose, hépatites, VIH). Sous les tropiques, les principaux diagnostics différentiels sont le paludisme, les arboviroses et la leptospirose. En plus de *C. burnetii*, les agents responsables d'endocardite à « culture négative » comprennent *Bartonella* spp., *Tropheryma whipplei, Abiotrophia elegans, Mycoplasma hominis* et *Legionella pneumophila*.

5. Traitement et évolution

Le traitement de la fièvre Q aiguë s'impose pour les patients symptomatiques au moment du diagnostic. La doxycycline (100 mg PO deux fois par jour pendant 14 à 21 jours) est recommandée pour une fièvre Q aiguë symptomatique. Les fluoroquinolones et les macrolides récents peuvent être considérés comme des agents de deuxième ligne. A noter que la souche guyanaise est résistante aux macrolides.

Chez les patients porteurs d'une valvulopathie sous-jacente et présentant une fièvre Q aiguë, les experts suggèrent l'association hydroxychloroquine + doxycycline pendant 12 mois pour prévenir le développement d'une

endocardite dans 100 % des cas chez ces patients à risque. En cas d'intolérance à l'hydroxychloroquine, on peut proposer l'association fluoroquinolone / doxycycline.

Le traitement des femmes enceintes infectées par la fièvre Q est difficile. De nombreux médicaments utilisés pour traiter la fièvre Q sont contre-indiqués pendant la grossesse (doxycycline, fluoroquinolones...). L'utilisation du cotrimoxazole pendant au moins 5 semaines diminue le risque d'infection du placenta, de complications obstétricales et le risque d'infection chronique chez la mère.

Les patients souffrant d'une endocardite de la fièvre Q doivent être traités pendant une période prolongée (minimum de 18 mois pour les valves natives et 24 mois pour les valves prothétiques) avec une association d'hydroxychloroquine et de doxycycline. La durée du traitement doit être guidée par la baisse du titre sérologique, mais ne devrait pas être prolongée plus de trois ans.

Aucun protocole fiable antibiotique ne peut être recommandé pour les enfants. La doxycycline doit être prescrite lorsque la vie de l'enfant est en danger.

6. Prévention

Un vaccin humain (Q-VAX™) est commercialisé en Australie mais n'est pas disponible ailleurs. La prévention repose essentiellement sur le contrôle de l'exposition à des animaux infectés et à leurs produits, en particulier placentaires. Ces mesures s'appliquent particulièrement aux personnes à risque d'infection chronique (immunodépression, valvulopathie, grossesse...). Le dépistage des troupeaux positifs est un enjeu important de santé publique dans le contrôle et la prévention des épidémies (voir le chapitre « Une seule santé (One Health) »).

Recommandations aux voyageurs

La fièvre Q est une cause émergente de fièvre au retour de voyage.

A noter que des cas de fièvre Q ont été rapportés dès 1955 chez le voyageur.

Elle est difficile à évoquer d'emblée du fait de sa symptomatologie peu spécifique.

Elle doit être recherchée devant une fièvre d'origine indéterminée, une hépatite ou une pneumopathie au retour de voyage.

Cas particulier de la fièvre Q de Guyane

La Guyane présente le taux d'incidence le plus élevé au monde, alors que les cas rapportés sur le même continent sont rares. Un clone unique MST17 a été identifié, uniquement en Guyane, et confirmé plus virulent que la souche de référence. Ce clone présente un tropisme respiratoire avec plus de 90 % des fièvres Q aiguës sous forme pulmonaire clinique ou radiologique.

La fièvre Q représente 24 à 38 % des pneumopathies hospitalisées à Cayenne, loin devant le pneumocoque. Cette prévalence élevée fait que toute pneumopathie diagnostiquée en Guyane est traitée par doxycycline en plus de l'antibiothérapie habituelle antipneumococcique. Enfin le réservoir de cette zoonose reste mystérieux, puisque l'infection n'a pas été retrouvée dans les troupeaux de ruminants domestiques. En revanche, certains animaux de la faune sauvage amazonienne (paresseux, porcs sauvages, rongeurs aquatiques, etc) ont été retrouvés porteurs de la bactérie de façon anecdotique.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/les-maladies-diagnostiquees-aux-cnr/fievre-q/

Bartonelloses

Les bartonelloses sont dues à des bactéries du genre *Bartonella*, qui appartiennent au groupe alpha 2 des *Proteobacteria*. Les *Bartonella* sont des petits bacilles Gram négatifs, légèrement incurvés, aérobies, mesurant 1 à 2 microns, catalase et oxydase négatives. Elles ressemblent aux rickettsies par leur morphologie et leurs propriétés de coloration, et certaines espèces étaient classées auparavant parmi les rickettsies. Cependant, elles sont intracellulaires facultatives et ont un tropisme intra-érythrocytaire. Elles sont cultivées sur géloses additionnées de 5 % de sang de mouton ou de lapin, incubées à 37 °C dans une atmosphère enrichie en CO_2. Les colonies apparaissent après 9 à 15 jours d'incubation ; le délai de croissance peut atteindre 45 jours.

Jusqu'en 1993, le genre *Bartonella* comprenait une seule espèce : *Bartonella bacilliformis*, agent de la maladie de Carrion. Depuis, d'autres *Bartonella* pathogènes pour l'homme ont été décrites : *B. henselae* (ex *Rochalimaea henselae*) est l'agent de la maladie des griffes du chat, *B. quintana* (ex *Rochalimaea quintana* et ex *Rickettsia quintana*) est l'agent de la fièvre des tranchées.

1. Maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*)

1.1. Épidémiologie

Bartonella henselae est une des principales bactéries responsables de la maladie des griffes du chat ou lymphogranulomatose bénigne d'inoculation. C'est l'une des zoonoses les plus répandues à travers le monde avec des cas humains ubiquitaires.

Les puces de chats, *Ctenaephalides felis*, sont responsables de la transmission de *B. henselae* au sein de la population féline, principal réservoir de la bactérie (plus particulièrement les chatons âgés de moins d'un an).

La maladie est notée selon un gradient de distribution nord-sud avec une forte prévalence de *B. henselae* dans les pays chauds et tempérés. L'infection chez le chat se traduit par une bactériémie, persistante et asymptomatique ; 60 % des chats sont bactériémiques dans les pays chauds et humides (ex : Philippines) et *B. henselae* a également été isolée chez des félins sauvages en Afrique. La bactérie présente un tropisme particulier pour les érythrocytes et les cellules endothéliales, d'où la persistance d'une bactériémie intra-érythrocytaire chez le chat. Selon le terrain de son hôte humain, *B. henselae* est responsable de différents tableaux cliniques.

Le mode de transmission du chat à l'homme est direct par griffures ou morsures de chats et plus rarement par l'intermédiaire des puces, *Ctenaephalides felis*. Ce mode de transmission n'a pas encore été clairement établi. Ce ne sont pas directement les piqûres de puces qui sont infestantes mais leurs fèces. La bactérie présente dans leurs déjections est déposée sur les poils de l'animal lors du repas sanguin et pénètre ensuite dans l'organisme via une effraction cutanée ou une lésion de grattage. Les puces jouent ainsi un rôle indirect se rajoutant au réservoir félin. De rares cas de transmission par des tiques sont aussi décrits.

1.2. Physiopathologie

La maladie des griffes du chat est liée à la réponse immunitaire de l'hôte à l'origine d'adénopathies et de granulomes. *B. henselae* est retrouvé majoritairement dans les macrophages au sein des ganglions lymphatiques, au niveau du centre germinatif des follicules, dans les suppurations et dans les zones nécrotiques. La PCR confirme beaucoup plus souvent le diagnostic que les cultures (moindre viabilité des Borrelia dans les ganglions).

L'endocardite (voir *Autres Manifestations des Bartonelloses*) fait suite le plus souvent à une bactériémie. Elle est beaucoup plus fréquente chez les patients présentant une valvulopathie préexistante. Chez l'immunodéprimé, la bactérie est responsable de lésions vasculaires proliferatives par inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales et stimulation de l'angiogénèse accroissant la sécrétion du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, sécrété par les cellules endothéliales ainsi que par les lymphocytes et macrophages du site de l'infection. Cependant, la présence et la persistance de ces néo-vaisseaux nécessitent la viabilité de la bactérie au sein des lésions ; ils ne peuvent maturer convenablement si celle-ci est éradiquée. Les bactéries sont également capables de limiter la phagocytose par interaction avec les macrophages.

1.3. Clinique

La maladie des griffes du chat est le plus souvent bénigne et d'évolution spontanément favorable. Elle touche particulièrement les enfants et les jeunes adultes. On retrouve parfois des lésions cutanées au site d'inoculation, 3 à 10 jours après la contamination (figure 1). Ces lésions évoluent successivement par une phase vésiculeuse, érythémateuse et papuleuse (pustuleuse ou nodulaire dans de rares cas). Puis une lymphadénopathie régionale apparaît dans le territoire de drainage lymphatique à proximité du site d'inoculation. Celle-ci est fréquemment douloureuse et inflammatoire à l'examen clinique. La taille des ganglions varie de 1 à 5 cm, pouvant atteindre parfois 8 à 10 cm. Une suppuration locale est présente dans 10 % des cas. Leur localisation est le plus souvent axillaire, épitrochléenne, cervicale, supraclaviculaire ou submandibullaire. Un seul ganglion est touché dans 85 % des cas. Les adénopathies régressent spontanément en 1 à 4 mois, mais peuvent dans de rares cas persister plusieurs années. Dans 5 à 9 % des cas, des formes atypiques sont observées : fièvre récurrente, endocardite, forme systémique avec fièvre et atteinte viscérale (granulomes hépato-spléniques), formes neurologiques (myélites, encéphalites), ostéo-articulaires (ostéomyélites), ophtalmiques (uvéites, neurorétinites, nodules choroïdiens, kératites disciformes) et pulmonaires (voir les chapitres « Infections oculaires » et « Infections respiratoires basses »).

Photo 1. Lésion d'inoculation de *Bartonella henselae* après griffure de chat
(Source: collection personnelle, Dr Carole Eldin, IHU Méditerranée infection)

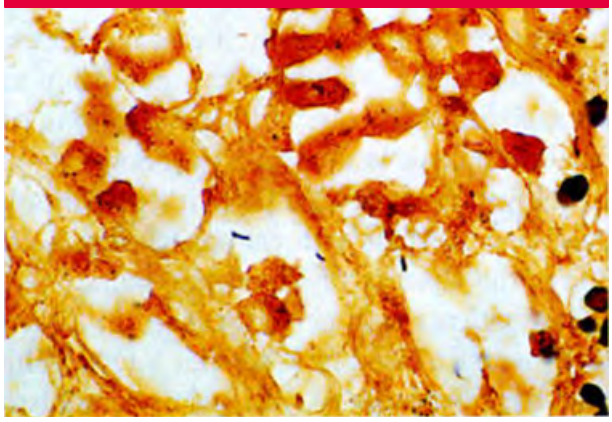
1.4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la clinique et le contexte épidémiologique. Il est confirmé par la sérologie, la PCR et/ou, si possible, l'isolement des bactéries à partir du sang, du pus ganglionnaire, du tissu de la biopsie cutanée ou hépatique.

Il existe différentes techniques de sérologie pour le diagnostic des bartonelloses, dont les plus utilisées sont l'immunofluorescence indirecte et les techniques immuno-enzymatiques. La sensibilité des techniques varie d'environ 100 % à moins de 30 % selon la préparation des antigènes.

Les *Bartonella* sont des bactéries fastidieuses à cultiver. De ce fait, la culture sur gélose et la culture cellulaire sont réalisées en parallèle pour obtenir un résultat optimal. Les méthodes de biologie moléculaire (PCR), spécifiques et rapides, contribuent beaucoup au diagnostic, notamment à partir de ponctions ganglionnaires ou de prélèvements biopsiques ganglionnaires, hépatiques, spléniques, cutanées, sur valves cardiaques ou encore sur sang total. La coloration de Warthin-Starry ou mieux l'immunohistochimie peut mettre en évidence les bactéries au sein de tissus infectés (photo 2).

Photo 2. Biopsie du foie : bacilles extra cellulaires à la coloration de Warthin-Starry évoquant une bartonellose



1.5. Traitement. Évolution

Dans la maladie des griffes du chat, le traitement antibiotique a peu d'influence et la sensibilité *in vitro* est mal corrélée avec une efficacité clinique mal démontrée. Une antibiothérapie n'est donc pas justifiée systématiquement mais certaines études suggèrent qu'un traitement par 5 jours d'azithromycine réduirait la durée d'évolution de l'adénopathie. Si l'adénopathie est suppurative, une aspiration de la collection purulente à l'aiguille est une bonne alternative. Dans les atteintes hépatiques et les fièvres prolongées de l'enfant, des données, certes limitées, suggèrent l'utilisation de rifampicine pendant 10 à 14 jours. L'ajout de gentamicine, azithromycine ou triméthoprime-sulfaméthoxazole a été conseillé. Dans les endocardites à *Bartonella henselae*, le traitement consiste en une association de Doxycycline et gentamicine (2 semaines de bithérapie puis poursuite doxycycline seule pendant 6 semaines au total).

1.6. Prévention

Il n'existe actuellement aucun vaccin. Il est proposé de traiter les chats infectés et de contrôler l'infestation des chats par les puces.

2. Fièvre des tranchées (*Bartonella quintana*)

2.1. Épidémiologie

La fièvre des tranchées est due à *Bartonella quintana*. Son nom a été donné par les médecins de l'armée anglaise pendant la première guerre mondiale. La maladie était caractérisée par une fièvre avec rechute 5 jours plus tard et des douleurs sévères et persistantes des jambes. McNee *et Coll* ont été les premiers à suggérer le rôle des poux dans la transmission. En 1939, Sparrow a montré la présence de *B. quintana* dans des poux de corps nourris sur des patients présentant une fièvre ressemblant à la fièvre des tranchées. Le réservoir naturel de *B. quintana* est vraisemblablement l'homme. L'infection peut en effet persister longtemps après la disparition des symptômes et des patients asymptomatiques peuvent avoir une bactériémie chronique. La fièvre des tranchées aurait affecté 1 million de personnes pendant la première guerre mondiale. Pendant les deux guerres mondiales, des épidémies ont été rapportées essentiellement en Russie et en Europe centrale. Un cas a été diagnostiqué en Algérie en 1945 et la maladie a été également rapportée en Egypte, en Ethiopie, au Japon, en Chine et au Mexique. Plus récemment, les infections à *B. quintana* ont été observées chez des personnes précaires sans domicile fixe des villes dans des villes de pays développés. La fièvre des tranchées est transmise à l'homme par le pou de corps *Pediculus humanus humanus* (syn. *Pediculus humanus corporis*) qui ne survit que sur les vêtements au contact de l'homme et profite du froid et du manque d'hygiène pour se multiplier (guerres, catastrophes naturelles, camps de réfugiés, etc). Le pou de corps est probablement un vecteur non spécifique car *B. quintana* a également été retrouvée dans des puces de chats. Des modèles expérimentaux ont montré que les puces de chat *Ctenocephalides felis*, mais aussi les punaises de lit, pouvaient être des vecteurs compétents pour *B. quintana*. Le réservoir unique est l'homme. Le diagnostic différentiel est le typhus épidémique qui partage le même vecteur.

2.2. Physiopathologie

L'infection humaine se fait probablement par les déjections des poux infectés à *B. quintana*. *B. quintana* est phagocytée par les cellules endothéliales *in vitro*. Elle est présente à l'intérieur des cellules dans des vacuoles. L'association des *Bartonella* avec une néovascularisation et la régression des lésions quand des agents antimicrobiens sont administrés suggèrent que les microorganismes eux-mêmes stimulent l'angiogénèse.

2.3. Clinique

La fièvre des tranchées correspond à la phase de la primo-infection. La période d'incubation s'étend de 15 à 25 jours. Chez l'immunocompétent l'infection se traduit le plus souvent par des bactériémies chroniques asymptomatiques. Dans les cas symptomatiques, le début est en général aigu et caractérisé par une fièvre associée à des céphalées et des douleurs pré-tibiales. La fièvre évolue par récurrences de 5 (fièvre quintane) à 8 jours, la durée des accès étant variable. Il existe des formes graves voire mortelles, notamment en cas d'endocardite. *B. quintana* a été responsable de la fièvre des tranchées mais aussi de bactériémies chroniques, d'endocardites, de l'angiomatose bacillaire, de la péliose hépatique et/ou splénique et de fièvres indifférenciées chez les sujets immunodéprimés (VIH) (voir « Autres manifestations des bartonelloses »).

2.4. Diagnostic

La PCR est un outil diagnostique et épidémiologique. La présence de bartonelles dans des poux morts envoyés au Centre National de Référence (CNR) de Marseille a confirmé la circulation de *B. quintana* dans des camps de réfugiés du Burundi à la fin des années 90.

2.5. Traitement. Évolution

Au cours de la fièvre des tranchées et des autres infections à *B. quintana*, les rechutes sont le principal problème thérapeutique. Les patients ayant une bactériémie aiguë ou chronique à *B. quintana* peuvent être traités avec de la doxycycline (200 mg par jour) pendant 28 jours associée à de la gentamicine (3 mg/kg/jour IV) pendant 14 jours. Les bactériémies pauci symptomatiques et persistantes à *B. quintana* devront bénéficier du même traitement pour prévenir une endocardite. L'endocardite devra être traitée pendant au moins 6 semaines par aminoside (gentamicine) + bétalactamines (ceftriaxone ou amoxicilline) avec ou sans doxycycline.

2.6. Prévention

Il n'existe actuellement aucun vaccin. La prévention passe par la lutte contre les poux et la pauvreté (voir « Typhus épidémique »).

3. Maladie de Carrion : fièvre de Oroya et verruga peruana (*Bartonella bacilliformis*)

3.1. Épidémiologie

La maladie de Carrion est due à *B. bacilliformis*. La répartition est limitée à certaines vallées du versant occidental de la Cordillère des Andes, entre 500 et 3 200 m d'altitude, principalement au Pérou, mais aussi en Équateur et en Colombie. La maladie de Carrion y est endémique avec des poussées épidémiques strictement localisées aux « quebradas » (environnement particulier de défilés profonds peu ventés, chauds et irrigués par des cours d'eau calmes). Une prévalence de 0,5 % de bactériémie asymptomatique a été trouvée en zone endémique au Pérou, et un taux d'attaque de 12,7/100 habitants a été rapporté lors d'une étude menée pendant 2 ans. Les enfants de moins de 5 ans étaient particulièrement atteints. On observait ensuite une diminution avec l'âge, suggérant l'acquisition d'une immunité. Les vecteurs connus sont des phlébotomes de l'espèce *Lutzomia verrucanum* au Pérou. La maladie existe toutefois en zones dépourvues de *Lutzomyia*, ce qui suggère la possibilité de vecteurs différents. L'infection n'a été démontrée que chez l'homme. L'homme malade ou convalescent est le seul réservoir connu, mais l'existence d'un réservoir animal est possible.

3.2. Physiopathologie

La maladie de Carrion comporte 3 phases : la fièvre de Oroya, la phase intermédiaire asymptomatique, la forme chronique ou verruga peruana ou verruga péruvienne. L'unicité des deux formes septicémiques et cutanées fut

démontrée par l'étudiant en médecine Carrion qui, s'inoculant le broyat d'un nodule de verruga, mourut d'une fièvre de Oroya.

3.3. Clinique

3.3.1. La fièvre de Oroya

Elle est connue depuis 1870, date à laquelle les ouvriers qui construisaient la voie ferrée Lima-Oroya, au Pérou, furent décimés par une maladie qu'on nomma fièvre de Oroya. Après une incubation, variable de 1 à 14 semaines (moyenne de 3 semaines), survient une fièvre avec anémie. La fièvre est irrégulière ; les accès correspondent souvent à une poussée de déglobulisation, comme en témoigne la présence d'un ictère et d'une hépato-splénomégalie. L'anémie est hémolytique, progressive et grave, jusqu'à 10^{12}/l globules rouges. Elle s'accompagne d'une hyperleucocytose. L'évolution est sévère : la mortalité peut atteindre 40 %, la mort survenant en 3 ou 4 semaines, soit du fait de la gravité de la maladie, soit secondairement à la survenue de complications (salmonelloses). Lorsque l'évolution est favorable, on observe une baisse progressive de la fièvre avec crise réticulocytaire. Après une période asymptomatique (ou période intermédiaire) de quelques semaines à plusieurs mois, la forme chronique ou verruga peruana peut apparaître.

3.3.2. La verruga peruana

Représentée sur les statuettes antiques du Pérou, elle est caractérisée par l'apparition sur tout le corps, mais surtout à la face et aux membres, d'une éruption non prurigineuse, faite d'éléments verruqueux, rouge vif, dont la taille varie du pois à l'œuf, et riche en *Bartonella*. Des éléments éruptifs peuvent siéger sur les muqueuses. Cliniquement, on distingue 3 types de lésions cutanées : la forme miliaire (nombreuses petites papules pseudo-lépromateuses) (photo 3), la forme mulaire (tumeurs nodulaires, peu nombreuses, souvent globuleuses, de 5 mm de diamètre au moins) et la forme nodulaire (nodules profonds sous-cutanés). Histologiquement, il s'agit d'une prolifération angio-endothéliomateuse. L'éruption est souvent accompagnée de signes généraux : fièvre (57 %), malaise (53 %), douleurs ostéo-articulaires (47 %), céphalées (27 %). Les nodules peuvent saigner. L'évolution est en général bénigne ; elle dure 4 à 6 mois. La guérison survient, précédée ou non d'une deuxième poussée ; les lésions disparaissent sans cicatrice. L'antécédent de fièvre de Oroya n'est pas toujours présent. Dans une épidémie récente en zone non endémique, les symptômes de la fièvre de Oroya ont été notés dans 13,8 % de la population, et ceux de verruga peruana dans 17,6 %. La succession biphasique classique a été observée dans seulement prés de 5 % des cas, alors que 77,5 % de la population a développé des anticorps suggérant des formes infracliniques.

Photo 3. Éruption de la verruga peruana
(P. Parola, Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Nord, Marseille)

3.4. Diagnostic

Le frottis sanguin est utile pour le diagnostic de maladie de Carrion mais sa sensibilité reste faible (35 %) notamment en cas de personnel de laboratoire non habitué à l'identification des *Bartonella*.

Pour les autres techniques, voir « Maladie des griffes du chat ».

3.5. Traitement. Évolution

Les bêtalactamines sont efficaces *in vitro*, ainsi que les tétracyclines, la rifampicine, les macrolides et les fluoroquinolones. La ciprofloxacine par voie orale (500 mg x 2/jour) pendant 14 jours est recommandée dans les formes modérées. Dans les formes sévères, l'association ceftriaxone - ciprofloxacine peut être proposée. Dans la verruga peruana, la rifampicine est le traitement de choix (600 mg/j chez l'adulte ; 10 mg/kg/j chez l'enfant pendant 15-21 jours). Des échecs cliniques ont été rapportés et l'azithromycine orale (500 mg pendant 7 jours chez l'adulte ; ou 10 mg/kg/j chez l'enfant), la ciprofloxacine et l'érythromycine sont des alternatives.

3.6. Prévention

Il n'existe actuellement aucun vaccin. La protection personnelle antivectorielle par répulsifs et insecticides peut être recommandée à titre individuel, pour éviter les piqures de phlébotomes en zone endémique de maladie de Carrion.

4. Autres manifestations des bartonelloses

4.1. Présentations

L'**angiomatose bacillaire** (due à *B. quintana* ou *B. henselae*) est une prolifération vasculaire le plus souvent cutanée et parfois viscérale. La lésion cutanée est en général une petite papule rouge/pourpre qui s'agrandit pour former un nodule voire une tumeur parfois confondue avec une maladie de Kaposi (photo 4). La maladie a été tout d'abord décrite chez les patients atteints du SIDA, mais peut se voir dans d'autres types d'immunodépression et chez des immunocompétents. Les atteintes viscérales peuvent s'accompagner de multiples signes cliniques.

Photo 4. Angiomatose bacillaire au cours du SIDA

La **péliose hépatique ou splénique** est un diagnostic histologique. Elle est caractérisée par une prolifération des capillaires sinusoïdes hépatiques (photo 5). Elle survient chez l'immunodéprimé. *B. quintana* ou *B. henselae* sont également responsables d'endocardite à hémocultures négatives.

Photo 5. Histologie de péliose hépatique

D'**autres manifestations cliniques** (bactériémie, endocardite à hémocultures négatives, myocardite, rétinite) ont été exceptionnellement décrites (cas uniques) avec de nombreuses espèces de *Bartonella* (*B. elizabethae, B. washoensis, B. koehlerae, B. vinsonii subsp. berkhoffi, B. vinsonii subsp. arupensis*).

4.2. Traitements

L'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique, chez les immunodéprimés, requièrent un traitement de plusieurs mois par macrolides. L'érythromycine *per os*, à la posologie de 500 mg, 4 fois par jour, est recommandée pour une durée totale de 3 mois dans l'angiomatose bacillaire et de 4 mois pour la péliose hépatique. La doxycycline (200 mg par jour) est une alternative possible. La durée du traitement conditionne en partie la guérison.

Dans le traitement des endocardites, l'administration de doxycycline 200 mg par jour par voie intraveineuse ou orale est préconisée pour une durée minimale de 6 semaines, en association à la gentamicine (1 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 14 jours. Une étude rétrospective sur 101 patients présentant une endocardite, a montré un bénéfice certain de l'utilisation des aminosides. Dans les infections du système nerveux central, l'association de doxycycline (100 mg par jour *per os*) et de rifampicine (300 mg par jour *per os*) pendant 10 à 14 jours est à privilégier.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection – Centre National de Référence pour les Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella* :

https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/les-maladies-diagnostiquees-aux-cnr/infection-a-bartonella/

Morve

1. Épidémiologie

La morve est une zoonose bactérienne endémique de certains pays d'Afrique (Ethiopie, Erythrée), d'Asie (Russie, Inde, Pakistan), du Moyen-Orient (Iran, Irak) et d'Amérique du Sud (Brésil). Son éradication a pu être obtenue dans de nombreux pays à la faveur de campagnes de dépistage et d'abattage systématique des animaux malades.

La morve est principalement une maladie affectant les chevaux. Elle touche également les ânes et les mules et peut être contractée naturellement par d'autres mammifères comme les chèvres, les chiens et les chats. La transmission accidentelle vers d'autres animaux ou vers l'homme est possible, principalement par contact direct avec des lésions cutanées ou muqueuses, plus rarement par voie respiratoire (inhalation de poussières contaminées).

Aucune épidémie humaine n'a à ce jour été décrite, la transmission inter-humaine étant possible, mais rare.

La bactérie responsable est Burkholderia mallei. Il s'agit d'un bacille à Gram négatif aérobie strict, à coloration bipolaire, immobile, catalase et oxydase positif.

La morve touche surtout les professions en contact direct et prolongé avec des animaux infectés : vétérinaires, palefreniers, personnels des abattoirs, mais aussi agents de laboratoire en contact avec la bactérie.

Les formes pulmonaires et septicémiques sont les plus graves, avec une mortalité proche de 50 %, principalement chez les sujets immunodéprimés.

2. Physiopathologie

L'infection résulte de la contamination par *B. mallei* d'une plaie, d'une dermabrasion, ou d'une muqueuse. Après pénétration dans l'organisme (plaie, muqueuse nasale), l'infection est responsable d'abcès et d'ulcérations cutanées ou muqueuses, suppuratives. La diffusion se fait ensuite par voie lymphatique (adénite locale puis régionale avec abcédation), puis, en l'absence de traitement, par voie hématogène vers différents organes (rate, foie, poumons notamment). Dans la phase aiguë de l'infection, la réponse cellulaire innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages) joue un rôle prépondérant, la réponse cellulaire T et la sécrétion de dérivés oxygénés intervenant dans des phases plus tardives de la maladie.

3. Clinique

Chez l'homme comme chez les équidés, l'infection à *B. mallei* peut toucher la sphère nasale et pulmonaire (morve) ou cutanée (farcin), et évoluer sur un mode aigu ou chronique. La forme septicémique fait suite à une infection non traitée, et survient le plus souvent chez l'immunodéprimé.

3.1. Forme cutanée

Après la contamination via une plaie cutanée ou de la muqueuse et une période d'incubation de 1 à 5 jours apparaissent des lésions nodulaires rapidement ulcérées parfois accompagnées d'une adénopathie satellite. Si le site de contamination est la muqueuse nasale, une perforation de la cloison nasale est possible et un écoulement nasal très abondant est observé : « morve ».

3.2. Forme pulmonaire

La pneumopathie fait suite à une inhalation de *B. mallei* ou complique les formes septicémiques.

Après une incubation de 10 à 14 jours, apparition brutale d'une toux, de douleurs thoraciques, d'une fièvre, et d'un syndrome pseudo-grippal. L'examen clinique est peu spécifique, en dehors d'une atteinte septicémique associée (cf paragraphe suivant). La radiographie thoracique peut mettre en évidence des infiltrats alvéolaires ou nodulaires, un épanchement pleural, des lésions abcédées voire cavitaires prédominant dans les lobes supérieurs. En l'absence de traitement, elle évolue vers la forme septicémique.

3.3. Forme septicémique

Après une contamination cutanée ou muqueuse et une incubation variable, apparaissent des signes généraux avec fièvre, altération de l'état général, diarrhée, céphalées. L'examen clinique peut mettre en évidence des signes cutanés (lymphangite, érythème diffus, pustules disséminées), une polyadénopathie, une organomégalie. L'évolution, en l'absence de traitement, se fait vers un syndrome de défaillance multiviscérale le plus souvent fatal.

3.4. Forme chronique

Elle est responsable de multiples abcès cutanés, hépatiques, spléniques, musculaires et osseux.

4. Diagnostic

La notion de contact avec des animaux malades est essentielle pour évoquer la morve.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du pathogène sur les sécrétions (crachats) ou le pus (lésion cutanée, suppuration nasale…) de lésions si possible récentes. Les hémocultures sont très souvent négatives. À l'examen direct, de rares bacilles Gram négatif à coloration bipolaire sont parfois visibles. Les cultures du prélèvement, effectuées sur milieux standards, permettent d'affirmer le diagnostic mais il demeure délicat. Ce diagnostic peut être confirmé par des techniques moléculaires ciblées (PCR) et par la spectrométrie de masse en utilisant des bases de données *ad hoc*.

La sérologie tend à disparaître.

À part, la malléination, recherche de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de *B. mallei*, permet de faire le diagnostic chez l'animal, et constitue la base de la stratégie d'éradication de la morve.

5. Traitement. Évolution

Burkholderia mallei sécrète naturellement une pénicillinase rendant les pénicillines G et A inefficaces. La résistance aux céphalosporines de 1re, 2e, et 3e générations, ceftazidime exclue, n'est pas rare. La résistance à la norfloxacine est la règle, et des résistances à d'autres fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine, ont été décrites.

Ainsi, les antibiotiques en règle actifs sur *B. mallei* sont : amoxicilline-clavulanate, ceftazidime, imipénème, tétracyclines, streptomycine, gentamicine et sulfamides.

Du fait du peu de cas de morve décrits chez l'homme, le traitement n'est pas codifié.

Dans les formes les plus graves, septicémique et pulmonaire, le traitement d'attaque repose sur l'imipénème intraveineux, ou la ceftazidime, associée à la doxycycline dans les cas les plus graves, la durée totale de traitement étant de 6 à 12 mois. En raison de son faible coût, de sa disponibilité dans les pays en développement, et son efficacité sur *B. mallei*, *in vivo* et *in vitro*, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est une alternative intéressante. La mortalité des formes septicémiques, spontanément supérieure à 90 %, reste proche de 50 % sous traitement.

Dans les formes localisées, un traitement par amoxicilline-acide clavulanique, tétracyclines ou triméthoprime-sulfaméthoxazole voire tétracyclines doit être entrepris, pour une durée d'au moins deux mois.

Une prise en charge chirurgicale (mise à plat, drainage d'abcès) peut être également nécessaire.

6. Prévention

Aucun vaccin n'est actuellement disponible. La prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole après exposition accidentelle à *B. mallei* est discuté. La prévention repose sur le contrôle de la zoonose par une politique de dépistage/abattage systématique des animaux malades, et sur l'information aux personnels exposés.

Sites web (accès libre) recommandés concernant ce chapitre :

http://www.cdc.gov/glanders/index.html

https://www.oie.int/fr/maladie/morve/

Mélioïdose

1. Épidémiologie

La mélioïdose est une infection bactérienne systémique due à *Burkholderia pseudomallei*.

1.1. Géographie et environnement (figure 1)

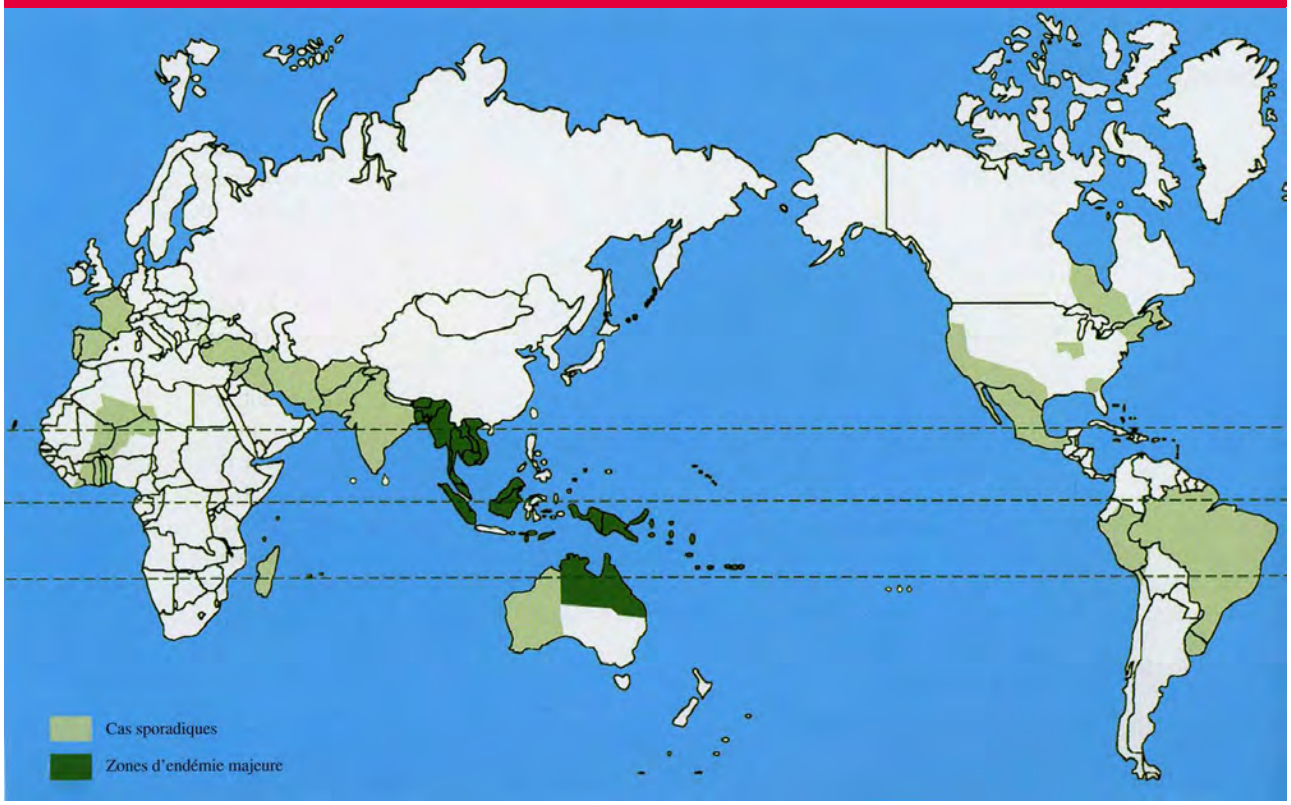
Le foyer d'endémie est situé en Asie du Sud-Est, de la Birmanie au Vietnam et de la Chine à l'Indonésie, étendu jusqu'au Nord-Est tropical de l'Australie. La mélioïdose n'épargne pas les pays favorisés (Australie, Taiwan, Hong Kong, Singapour). Dans le reste du monde, elle est peu connue, sauf des vétérinaires, et les cas y sont plutôt sporadiques touchant des voyageurs ou des immigrants en Europe ou aux USA. On décrit également des cas sporadiques dans les Antilles et dans l'Océan Indien. Le germe est présent dans la rhizosphère de certains sols tropicaux de 25 à 120 cm de profondeur et y survit en conditions favorables : acidité, chaleur (24 à 32 °C), humidité (mousson), matières organiques (fumure animale), comme dans les rizières, mais aussi dans les plantations de palmiers à huile et d'hévéas.

Il y a un lien direct entre l'incidence de la maladie et les pluies (50-75 % des cas en cette saison) et, le cas échéant, les catastrophes naturelles, type inondations, ouragans et tsunamis.

1.2. Transmission

Elle se fait par 3 voies :
- transcutanée (plaies ou abrasions en contact de l'eau ou du sol) ;
- aérienne, par aérosols contaminés (équipages d'hélicoptères pendant la guerre du Vietnam, victimes du tsunami de 2004) ;
- digestive (ingestion d'eau contaminée comme lors d'épizooties porcines en Australie).

Figure 1. Répartition mondiale de la mélioïdose



1.3. Infection animale

Comme la morve dont elle est proche, la mélioïdose provoque des épizooties, sans spécificité d'espèce animale (porcs, ovins, caprins et équidés sont les plus touchés) avec une distribution géographique beaucoup plus large que pour les cas humains mais la transmission de l'animal à l'homme est exceptionnelle.

1.4. Infection humaine : incidence et facteurs de risque

L'incidence globale de la mélioïdose humaine est faible, mais sous-évaluée, même dans les pays endémiques faute de capacités diagnostiques : 4/100 000 au Nord-Est de la Thaïlande et 20/100 000 dans le Nord de l'Australie (103/100 000 chez les aborigènes). On estimait en 2015 une incidence mondiale à 165 000 cas par an, dont 89 000 létaux, avec un poids mondial de 4.6 millions de DALYs (pour Disability-Adjusted Life Years = Années de Vie Corrigée du facteur d'Invalidité). La maladie est peu fréquente chez l'enfant. En pratique, il est difficile d'estimer l'incidence de la mélioïdose en l'absence de moyens diagnostiques fiables dans les pays de plus forte endémie. Ceci explique son « oubli » pendant plus de 60 ans au Myanmar où elle avait pourtant été initialement décrite. Malgré ses caractéristiques, la mélioïdose n'est pas inscrite sur la liste des maladies tropicales négligées de l'OMS.

La mélioïdose touche en majorité des hommes, de 35 à 60 ans. Le risque relatif varie en fonction de l'exposition, de la réceptivité elle-même influencée par le terrain et les co-morbidités. Ainsi, le risque est plus élevé après 45 ans, chez les hommes, les aborigènes, les riziculteurs, les terrassiers, les éleveurs, et aussi chez les diabétiques, les insuffisants rénaux, respiratoires ou hépatiques, les thalassémiques, les sujets sous corticothérapie, les patients atteints d'hémopathie ou d'alcoolisme chronique, mais pas les patients infectés par le VIH. Les voyageurs sont peu exposés sauf exceptions : tsunami, pratique de sports aquatiques, ou s'ils sont atteints de diabète et fréquentent les zones rurales.

1.5. *B. pseudomallei* (bacille de Whitmore, ex *Pseudomonas pseudomallei*)

Isolé en 1912 à Rangoon par Alfred Whitmore comme une nouvelle bactérie à partir d'abcès chez des opiomanes, ce bacille à Gram négatif non sporulé et mobile grâce à une ciliature polaire, pousse rapidement en culture sur milieux ordinaires aérobies à 37 °C (colonies de 1 à 2 mm de diamètre, rondes, bombées, lisses et blanchâtres apparaissant en 18 heures). Le germe est catalase (+), oxydase (+) et arabinose (-). Le genre *Burkholderia* a été créé en 1992 par démembrement du genre *Pseudomonas*. D'autres souches de *Burkholderia* non pathogènes sont isolées du sol en Asie du SE et métabolisent l'arabinose : elles forment une espèce distincte, *B. thailandensis*. Comme toutes les bactéries du genre *Burkholderia*, *pseudomallei* exprime une résistance naturelle aux pénicillines G et A, céphalosporines de 1re et 2e générations (C1G, C2G), aminoglycosides, macrolides, rifampicine et polymyxines ; en revanche, la bactérie est présumée sensible au cotrimozaxole, chloramphénicol, tétracyclines, acide clavulanique, C3G, ceftazidime, pipéracilline, et carbapénèmes.

2. Physiopathologie

La grande diversité clinique de l'infection par *B. pseudomallei*, va du portage « sain » (attesté par séroconversion) au sepsis mortel en quelques heures et traduit la complexité des interactions hôte-pathogène impliquant tour à tour l'immunité innée et l'immunité adaptative. Suivant la porte d'entrée, l'inoculum infectieux et le terrain, l'incubation, extrêmement variable, peut être de moins de 24 heures ou de plus de 20 ans.

Tout défaut fonctionnel des phagocytes est mis à profit par le germe pour développer son pouvoir invasif. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées au stade initial (TNF-α, IFN-γ, IL-6, 10, 12 et 18) dont les niveaux élevés sont des facteurs indépendants de pronostic défavorable. Des IgG, IgA et IgM sont produites au cours de l'infection, avec titres plus élevés dans les formes graves et invasives, les IgG pouvant persister plus de 3 ans. L'expression suraiguë s'accompagne d'une réaction inflammatoire excessive, probablement consécutive à une défaillance des mécanismes de régulation.

3. Clinique

Infection systémique invasive, la mélioïdose présente quatre particularités remarquables :

3.1. Sévérité et forte létalité

Les taux de létalité sont de 10 % (dans les pays développés) à 50 % (Asie du SE) pour les formes bactériémiques

qui sont fréquentes (50 à 88 % des mélioïdoses) malgré un traitement adéquat. Le taux de létalité peut atteindre 90 % en cas de choc septique. Les variations sont fonction de l'âge, des co-morbidités (diabète, néphropathie, hémopathie), du choc septique, de l'atteinte pulmonaire, du délai de mise en route et de la qualité du traitement antibiotique.

3.2. Le polymorphisme clinique

Il est lié à deux éléments : i) un tropisme très étendu par le fait que le germe peut envahir pratiquement tous les tissus et organes ; ii) un spectre clinique également très étendu allant du choc septique fulminant au portage prolongé asymptomatique. Entre ces extrêmes, existent des formes de sepsis plus communes, des atteintes d'organes isolées ou multiples. Dans environ 20 % des cas, l'infection est subaiguë ou chronique, non bactériémique, avec une évolution lentement progressive et localisée à un seul organe, préférentiellement les poumons, les ganglions ou la peau et mimant de ce fait la tuberculose. Chez l'enfant – 5 % des cas en Australie et 10-15 % en Thaïlande – on note le même polymorphisme clinique et la même gravité que chez l'adulte. Enfin, l'infection peut rester totalement silencieuse, jusqu'au réveil inopiné et imprévisible après 20 ans ou plus.

3.3. La focalisation et la tendance aux abcès

Le poumon est le premier organe cible (50 % de toutes les atteintes) : broncho-pneumonies aiguës, détresse respiratoire, abcès unique ou multiples, empyèmes (photo 1). Des abcès du foie, de la rate, de la prostate sont fréquents et à rechercher par échographie. La peau et les tissus mous sont atteints dans 13 à 25 % des cas ; d'autres localisations ont été décrites : pyomyosites, fasciites nécrosantes, cellulites du scrotum, de l'orbite, abcès du rein, ostéites et arthrites septiques (voir chapitre « Infections ostéo-articulaires »), aortites, myo-péricardites, tamponnade (mais pas d'endocardite primaire). Le système nerveux central peut également être touché (cas rapportés de méningo-encéphalites, abcès cérébraux ou épiduraux). Les infections subaiguës localisées sont surtout représentées par la parotidite suppurée assez propre à l'enfant (photo 2).

Photo 1. Scanner thoracique de mélioïdose pulmonaire
(CHU de Martinique, Fort de France, Martinique)

Photo 2. Mélioïdose : parotidite suppurée
(IFMT, Vientiane, Laos)

3.4. La tendance aux rechutes

Le taux de rechute est inférieur à 5 % chez les patients bien traités et suivis. Ce taux est plus élevé en cas de durée suboptimale du traitement antibiotique ou de monothérapie, il était de 4 à 23 % avant l'utilisation du sulfaméthoxazole-triméthoprime. On a rapporté des récurrences tardives chez des vétérans du Vietnam, 62 ans après l'exposition, ce qui a fait qualifier *B. pseudomallei* de « bombe à retardement ». La maladie étant peu immunisante, des réinfections sont possibles, qu'il faut distinguer des rechutes.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic clinique

Aucun des nombreux tableaux cliniques possibles n'est spécifique. En zone d'endémie, la mélioïdose est cependant suspectée de principe devant tout sepsis communautaire sans porte d'entrée évidente, ou tout choc septique, ou pneumonie sévère ou excavée, ou abcès viscéraux, ou parotidite suppurée. Elle est également suspectée devant des tableaux d'allure plus chronique pulmonaire et ganglionnaire faisant de la tuberculose le principal diagnostic différentiel. La suspicion est renforcée lorsque des facteurs de risque sont présents tels que diabète, alcoolisme, insuffisance rénale, corticothérapie. Toute suspicion fait réaliser des prélèvements ciblés et instaurer sans délai une antibiothérapie présomptive. De la rapidité à mettre celle-ci en œuvre dépend en effet le pronostic vital. Les examens biologiques courants n'ont aucune valeur indicative.

4.2. Bactériologie, sérologie et PCR

Sans laboratoire de microbiologie équipé aucun diagnostic n'est possible. Celui ci repose donc sur la mise en culture et l'isolement de *B. pseudomallei* qui requièrent une sécurité de classe 3 (LSB3). *B. pseudomallei* doit être recherché par principe dans le sang et le pharynx, et selon les cas, sur tout produit biologique : pus, crachats, liquide broncho-alvéolaire, pleural, articulaire, urines. Au plan quantitatif, c'est dans le pus qu'on trouve le plus grand nombre de bactéries, puis dans les crachats, les urines, le sang et le pharynx.

Pour l'isolement, on utilise un milieu sélectif contenant du cristal violet et des aminosides (gentamicine, streptomycine) : milieu gélosé d'Ashdown ou milieu *B. pseudomallei* selective agar (BPSA). L'antibiogramme confirme la résistance aux aminosides, C1G, C2G.

La sérologie est peu discriminante en région d'endémie et n'a pas de standard international. Les méthodes moléculaires (ARN 16s et PCR) ne sont pas opérationnelles en routine. L'utilisation des techniques de spectrophotométrie (Maldi-Tof) nécessite le recours à des bases de données appropriées, pour discriminer les différentes espèces de *Burkholderia*.

5. Traitement

5.1. Des particularités

L'objectif est de réduire la mortalité immédiate et d'éradiquer le germe pour éviter les rechutes. Trois particularités sont à noter :

1. l'obtention de l'apyrexie est lente, en moyenne 9 jours ;
2. les antibiotiques doivent être prolongés sur 16 à 20 semaines en deux phases ;
3. des antibiotiques bactéricides de type « anti-*Pseudomonas* » sont requis ; ils sont très chers (trop chers) pour certains pays pauvres endémiques.

5.2. Antibiotiques et schémas utilisés (tableau 1)

Ceftazidime ou carbapénèmes sont les molécules de choix en traitement d'attaque. La ceftazidime a changé le pronostic de la mélioïdose en réduisant sa mortalité de moitié. Elle est en Thaïlande, premier pays d'endémie, l'antibiotique de choix pour des raisons d'accès et de coût. Les autres céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, cefotaxime), bien qu'efficaces *in vitro*, s'accompagnent d'une plus grande mortalité et sont à éviter. Imipénème et méropénème, plus utilisés dans les pays riches ont des CMI plus basses, cependant l'efficacité est équivalente en dehors des formes sévères.

Le traitement se compose d'une phase intensive de 2 à 8 semaines en IV, par ceftazidime ou méropénem, associé à du cotrimoxazole en cas d'atteinte sévère, neurologique ou ostéo-articulaire ; suivi d'une phase d'éradication, par cotrimoxazole ou doxycycline durant 3 à 12 mois, en fonction des lésions, afin d'éviter la survenue de récidive. Une étude réalisée en Thaïlande et publiée en 2020 portant sur 658 patients a montré qu'un traitement de 12 semaines par cotrimoxazole post phase intensive faisait aussi bien que 20 semaines, et avec une mortalité moindre.

L'amoxicilline - clavulanate est utilisable en cas de contre indication des autres molécules.

Tableau 1. Traitement des formes bactériémiques ou avec choc septique ou disséminées		
Antibiotiques	**Adulte**	**Enfant**
Traitement d'attaque : 10-14 jours (acute phase)	**voie veineuse pendant au moins 10 jours**	
Ceftazidime ou meropenem* (à privilégier en cas de forme sévère ou neurologique)	50 mg/kg/8 h (dose usuelle : 2 g toutes les 8 h) 25 mg/kg/8 h	> 2 mois : idem à adulte < 2 mois : 60 mg/kg/jour en 2 doses
Cotrimoxazole (comprimes 160/800 mg) En association si forme sévère, neurologique ou ostéoarticulaire	10/50 mg/kg/j en 2 doses (2 comprimes toutes les 12 h)	> 8 ans : 16-80 mg/kg/j en 2 doses
Traitement d'entretien (éradication phase)	**voie orale pendant 12 à 20 semaines**	
Cotrimoxazole (comprimés 160/800 mg) ou doxycycline (comprimés 100 mg)	10/50 mg/kg/j en 2 doses (2 comprimés toutes les 12 h) 4 mg/kg/j en dose unique (2 comprimés en 1 prise/j)	> 8 ans : 16-80 mg/kg/j en 2 doses > 8 ans : 4 mg/kg/j en dose unique
ou amoxi - ac. clavulanique (capsules 500/125 mg)	60/15 mg/kg/j en 3 doses (2 à 3 capsules toutes les 8 h)	60/15 mg/kg/j en 3 doses

6. Prévention

Il n'y a pas de vaccin. La protection vis-à-vis de l'exposition (bottes, gants, masque) est d'application difficile voire illusoire en zone d'endémie (riziculteurs, éleveurs), mais elle est de règle au laboratoire. L'infection expérimentale a démontré l'efficacité d'une antibioprophylaxie par cotrimoxazole en pré- et post-exposition, à condition d'être administrée dans les 24 premières heures. Encore non appliquée, cette approche pourrait être utile en cas de catastrophe naturelle, tsunami ou typhons en zone d'endémie ou d'attaque bioterroriste.

Recommandations aux voyageurs, migrants, réfugiés

Le risque de contracter une mélioïdose dans les zones rurales en Asie du Sud-Est est très faible pour ces groupes de population, sauf à être impliqué dans des travaux agricoles ou des interventions humanitaires lors de catastrophes naturelles. Il faut éviter le contact cutané avec la boue ou l'eau souillée, particulièrement en cas de blessure ou de plaie. Une attention toute particulière doit être porté aux voyageurs immunodéprimés.

Les premiers signes cliniques, en particulier une pneumopathie infectieuse, peuvent n'apparaître que plusieurs dizaines d'années après le séjour, ce qui peut rendre difficile l'évocation du diagnostic.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Site du CDC : https://www.cdc.gov/melioidosis/index.html

Site de l'OMS : https://apps.who.int/iris/handle/10665/228118?locale-attribute=fr&

Actinomycoses - Nocardioses

1. Actinomycoses

1.1. Épidémiologie

Les actinomycètes sont des bactéries à Gram positif anaérobies, filamenteuses, ramifiées. Plus de 30 espèces sont connues ; *Actinomyces israelii* est l'espèce de loin la plus fréquente. Les actinomycoses sont des infections rares qui surviennent à tout âge et quel que soit le statut immunitaire. Le diabète, la malnutrition et l'immunosupression sont néanmoins des facteurs favorisants.

1.2. Physiopathologie

Les actinomycètes sont des saprophytes des muqueuses de l'oro-phaynx, de l'arbre trachéo-bronchique, de l'intestin et du cæcum. Les bactéries se développent par contiguité dans les tissus profonds à la faveur d'une lésion muqueuse (endo-buccale, œsophagienne, colique, génitale). Ceci conduit à une suppuration subaiguë ou chronique, dont l'évolution se fait vers la fistulisation. Dans les infections évoluées, on peut voir de petites particules jaunes, les « grains sulfures ». Les actinomycètes sont des pathogènes facultatifs, la preuve d'un envahissement histologique est donc essentielle pour leur diagnostic.

1.3. Clinique

L'infection est habituellement localisée à un seul organe et la présentation clinique dépend du site de l'infection. Outre les localisations cervico-faciales, les plus fréquentes, il existe des formes cutanées (photo 1), thoraciques, abdominales et pelviennes.

Photo 1. Actinomycose cutanée cervicale

Actinomycose cervico-faciale : c'est la localisation la plus fréquente (environ 50 %) et la plus accessible à l'examen clinique. Elle succède généralement à un traumatisme oral (soins dentaires, fracture) et elle est favorisée par une mauvaise hygiène dentaire. Elle se manifeste par un processus inflammatoire d'évolution progressive, d'aspect ligneux, infiltrant et de siège sous-mandibulaire, cervical ou facial. L'évolution se fait vers la fistulisation à la peau ou dans la cavité buccale, donnant un pus contenant des grains sulfures et vers une induration qui évoque une tumeur. Les complications sont les suivantes : ostéite mandibulaire, spondylite cervicale et extension cérébrale.

Actinomycose abdominale : elle apparaît dans les suites d'une chirurgie ou d'une perforation du tube digestif. La localisation préférentielle est iléo-cæcale et les signes cliniques sont aspécifiques : douleurs abdominales, fièvre, trouble du transit ou masse perceptible. La fistulisation se fait à la peau ou dans un viscère creux.

Actinomycose thoracique : elle est consécutive à une inhalation, une fistule œsophagienne ou une bronchectasie. Les signes cliniques et radiologiques peuvent faire évoquer une néoplasie ou une tuberculose pulmonaire.

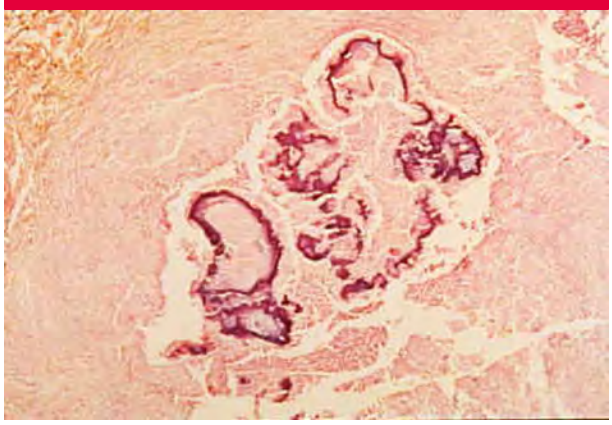
Actinomycose pelvienne : elle est soit soit secondaire à une localisation péritonéale, soit consécutive à la mise en place d'un dispositif intra-utérin (plusieurs mois après sa mise en place). Le tableau clinique est celui d'une maladie inflammatoire pelvienne, d'un abcès pelvien ou encore d'une fibrose rétro-péritonéale.

Mycétomes actinomycosiques : voir le chapitre « Mycétomes ».

1.4. Diagnostic microbiologique

Les actinomycètes, contrairement aux *Nocardia* et aux mycobactéries, ne sont pas des bactéries acido-alcoolo-résistantes. L'étude histologique montre typiquement des filaments palissadiques et des grains sulfure au sein d'un follicule actinomycosique peu vascularisé, siège d'une intense fibrose. Les grains sulfure (photo 2) sont parfois visibles à l'œil nu, parfois au microscope (grossissement x10).

Photo 2. Grain sulfure



La culture est difficile et doit être réalisée après ensemencement rapide sur des milieux anaérobies enrichis. Le délai de pousse est de 2 à 3 semaines. En cas de suspicion d'infection à *Actinomycetes*, il est recommandé de prévenir le microbiologiste de façon à ce que les prélèvements soient maintenus en culture plus longtemps. Les techniques de biologie moléculaire (ARN16S) constituent un apport pour le diagnostic à partir des prélèvements pathologiques et/ou pour l'identification de la souche.

1.5. Traitement et évolution

Le traitement est toujours médical et parfois chirurgical. Les actinomycètes sont sensibles à des antibiotiques usuels et on ne dispose pas d'essais randomisés comparatifs. L'amoxicilline (6-12 g/j IV) pendant 4-6 semaines, puis 3-6 g/j *per os* pendant au moins 3 mois, est le traitement de choix. En début de traitement, il est habituel d'élargir le spectre à la flore bactérienne d'accompagnement riche en bactéries anaérobies, en prescrivant l'association amoxicilline-acide clavulanique. Les macrolides, la clindamycine, les synergistines et les cyclines et l'imipénème peuvent être utilisés en cas d'intolérance aux pénicillines. Le métronidazole, les fluoroquinolones, le cotrimoxazole et l'oxacilline ne sont pas recommandés.

La mise à plat des foyers inflammatoires et la résection des trajets fistuleux est parfois nécessaire pour éviter les récidives.

2. Nocardioses

2.1. Epidémiologie

Les *Nocardia* sont des actinomycètes aérobies. Les espèces les plus fréquentes sont celles du complexe *Nocardia asteroides*, (*Nocardia asteroides stricto sensu, Nocardia farcinica* et *Nocardia nova*), mais il existe une variation géographique de la prévalence des espèces et on dispose de peu d'informations sur ce point dans de nombreuses régions du monde. Il s'agit de bactéries telluriques, responsables d'infections opportunistes chez les immunodéprimés. Cependant, les formes diagnostiquées chez les sujets immunocompétents représentent environ un tiers des cas. Il existe une prédominance masculine de la nocardiose. Chez les patients vivant avec le VIH qui souffrent de nocardiose, le nombre de lymphocytes CD4 est en général < 100/µL.

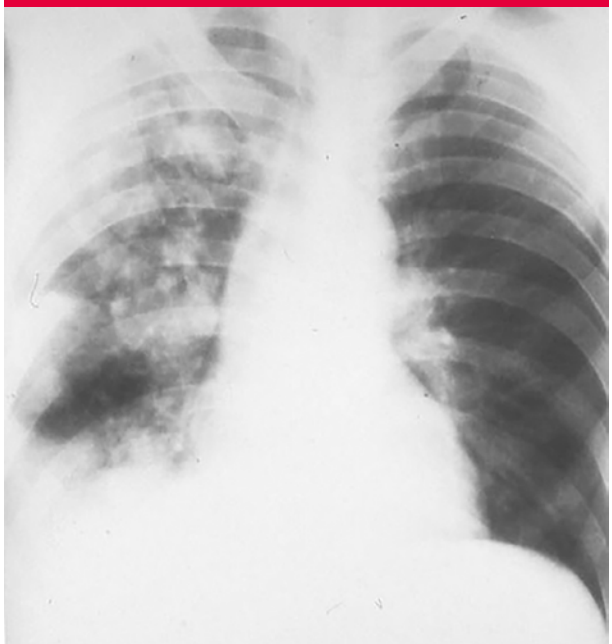
2.2. Physiopathologie

La porte d'entrée est le plus souvent aérienne, pulmonaire, mais peut être aussi cutanée par inoculation directe. On distingue classiquement les formes disséminées (affinité pour l'encéphale) de l'immunodéprimé, aux formes cutanées primitives du sujet immunocompétent.

2.3. Clinique

Forme pulmonaire : la maladie peut avoir une évolution aiguë, mais le plus souvent l'évolution est subaiguë ou chronique. Les signes cliniques sont aspécifiques (fièvre, sueur, asthénie, toux chronique, expectoration muco-purulente et douleur thoracique) et il en est de même pour les aspects radiologiques (infiltrats localisés, condensations (photo 3), images cavitaires et épanchement pleural). Les diagnostics différentiels sont principalement les pneumonies aiguës communautaires d'une part et la tuberculose pulmonaire d'autre part, ce d'autant que les lésions prédominent souvent aux lobes supérieurs et que les *Nocardia* sont acido-alcoolo-résistantes.

Photo 3. Nocardiose pulmonaire



L'évolution reste grave et seul le traitement précoce peut permettre la régression des lésions.

Forme cérébro-méningée : elle est présente dans presque la moitié des formes disséminées avec pour point de départ une atteinte pulmonaire ou plus rarement cutanée. Il s'agit d'une méningo-encéphalite d'évolution lente, évoquant la tuberculose par sa chronicité : fièvre, céphalées, crises comitiales et déficits neurologiques. Parfois, le tableau est évocateur d'une tumeur cérébrale. Le plus souvent le LCR est normal, mais des méningites à *Nocardia* ont été décrites : pléiocytose à prédominance neutrophile avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie. La bactérie est rarement mise en évidence. L'imagerie cérébrale montre des abcès multiples, confluents (photo 4).

Photo 4. Nocardiose abcédée du cerveau (IRM)

Forme cutanée : il existe des formes primitivement cutanées par inoculation ou morsure chez les sujets non immunodéprimés. Il s'agit alors d'une pyodermite, d'un abcès sous-cutané, voire d'une cellulite.

La nocardiose cutanée peut aussi se présenter sous la forme d'une lymphangite nodulaire.

Les localisations cutanées des formes disséminées de nocardiose chez l'immunodéprimé sont plutôt rares.

Formes disséminées : elles sont définies par l'atteinte d'au moins deux organes non contigus. L'association la plus fréquente est celle de la forme pulmonaire et encéphalique. De nombreux autres organes peuvent être atteints (peau, oeil,endocarde, muscle, testicules).

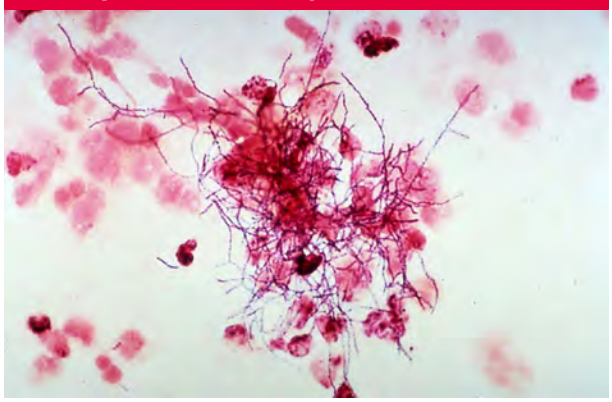
Mycétomes à *Nocardia brasiliensis* : voir le chapitre « Mycétomes ».

2.4. Diagnostic

La nocardiose doit être évoquée soit devant une pneumopathie chronique de l'immunodéprimé qui ne fait pas sa preuve, soit devant une infection plurifocale, pulmonaire, neuro-méningée et/ou cutanée. Les *Nocardia* sont des pathogènes obligatoires.

L'examen direct des expectorations et des pus peut mettre en évidence des bactéries filamenteuses à Gram positif, partiellement, acido-alcoolo-résistantes (photo 5). L'examen direct des prélèvements pathologiques est un élément d'orientation d'autant plus important qu'un diagnostic précoce est associé à un meilleur pronostic.

Photo 5. Bactéries filamenteuses dans une expectoration évoquant des Nocardia



L'histologie montre une réaction inflammatoire aiguë, associée à de l'abcédation. La confirmation bactériologique se fait par culture (expectorations, lavages bronchiques, ponction pleurale et biopsie pulmonaire, pus d'abcès) ; ces bactéries aérobies strictes poussent sur des milieux de culture de routine mais l'utilisation de milieux enrichis améliore les résultats. Les cultures doivent être gardées longtemps (3 semaines). Les techniques de biologie moléculaire (ARN16S) constituent un apport pour le diagnostic d'espèce à partir des prélèvements pathologiques. Les bactériémies sont rares.

Idéalement, les souches sont adressées à un laboratoire de référence pour identification et antibiogramme.

2.5. Traitement et évolution

Le traitement probabiliste le plus habituel est l'association imipenem + amikacine. Le cotrimoxazole est le traitement de choix des nocardioses pulmonaires non graves ou des formes cutanées. Le linézolide est une alternative dont les indications sont limitées par la durée du traitement. Une bithérapie voire une trithérapie est indiquée dans les formes graves et/ou disséminées et/ou avec localisation cérébrale. Les piliers de ces associations sont les β-lactamines (cefotaxime, cefriaxone, imipénem), l'amikacine et le cotrimoxazole. Les formes cutanées sont traitées au minimum 3 mois. Les formes pulmonaires ou disséminées sont traitées 6 mois et les atteintes du système nerveux central 12 mois.

Les chances de guérison dépendent de la rapidité de mise en œuvre du traitement.

La létalité globale reste élevée.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.cdc.gov/nocardiosis/

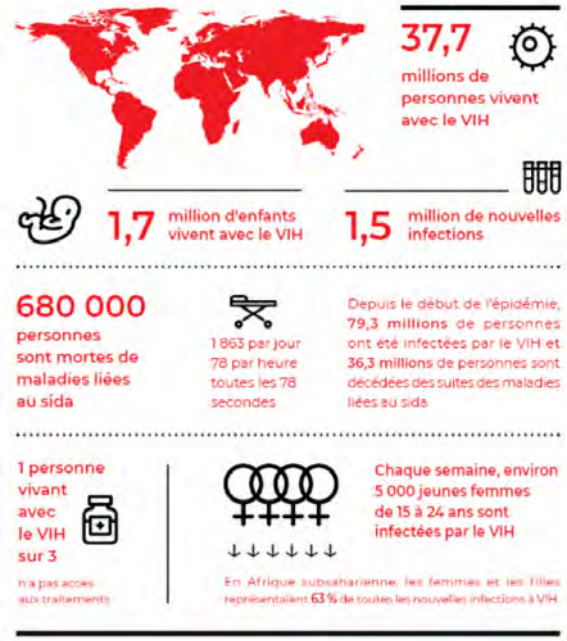
http://ofn.univ-lyon1.fr/presentation_et_fiches.htm

Infection par le VIH et SIDA

1. Épidémiologie

- Aucune région du monde n'est épargnée pas l'épidémie VIH/SIDA (Virus de l'Immunodéficience Humaine/ Syndrome d'Immunodéficience Acquise) mais la prévalence des infections par le VIH ainsi que l'incidence des nouvelles infections sont particulièrement élevées dans les pays à ressources limitées des zones tropicales. Ainsi, 70 % des 37,7 millions de personnes infectées par le VIH (estimation OMS 2021) vivent en Afrique Subsaharienne.
- La sévérité de cette infection rétrovirale chronique qui évolue inexorablement (plus de 95 % des cas) vers un déficit immunitaire sévère, l'accès encore très insuffisant au dépistage à un stade asymptomatique, la précarité économique et sociale des personnes atteintes et les insuffisances structurelles des systèmes de santé expliquent que l'infection par le VIH compte parmi les trois premières causes de mortalité des adultes et des enfants en Afrique subsaharienne.
- Le SIDA en chiffres (tableau 1)
  - En 2021, 37,7 millions de personnes vivaient avec le VIH. Le nombre des personnes vivant avec le VIH (PvVIH) continue d'augmenter (figure 1), en grande partie du fait que davantage de personnes dans le monde ont accès à la thérapie antirétrovirale (figure 2) et vivent ainsi plus longtemps et en meilleure santé. En 2020, 27,5 millions de personnes avaient accès au traitement. Parallèlement, bien que les nouvelles infections à VIH aient diminué, un nombre inacceptablement élevé de nouvelles infections à VIH et de décès liés au SIDA surviennent encore chaque année. En 2020, 1,5 million de personnes ont été nouvellement infectées et 680 000 sont décédées de maladies liées au SIDA.

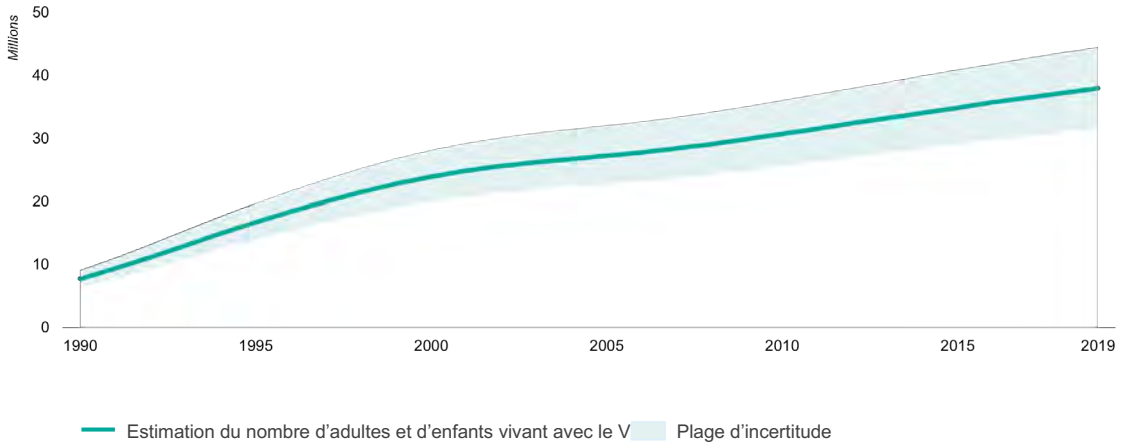
Tableau 1. Chiffres du VIH-SIDA 2020 dans le monde (ONUSIDA)



  - Les nouvelles infections à VIH ont été réduites de 52 % depuis le pic de 1997. La riposte mondiale au VIH a évité 30 millions de nouvelles infections à VIH et près de 8 millions de décès liés au SIDA depuis 2000. Assurer l'accès à la thérapie antirétrovirale pour 15,8 millions de personnes était jugé impossible il y a 15 ans. En 2020, 37,7 millions de personnes vivraient avec le VIH : 36,0 millions d'adultes et 1,7 million d'enfants (0-14 ans) ; 53 % de l'ensemble des PvVIH sont des femmes et des filles.
  - Quatre vingt quatre pour cent de toutes les PvVIH connaissaient leur statut sérologique en 2020.
  - Environ 6,1 millions de personnes ne savaient pas qu'elles vivaient avec le VIH en 2020.

- En 2020, 73 % de toutes les PvVIH avaient accès au traitement ; 74 % des adultes de 15 ans et plus vivant avec le VIH ont eu accès au traitement, tout comme 54 % des enfants de 0-14 ans ; 79 % des femmes adultes de 15 ans et plus ont eu accès au traitement, cependant seulement 68 % des hommes adultes de 15 ans et plus y avaient accès ; 85 % des femmes enceintes vivant avec le VIH avaient accès à des antirétroviraux (ARV) pour prévenir la transmission du VIH à leurs bébés en 2020.
- Mais le VIH continue de jeter un éclairage violent sur les inégalités dans le monde. Le besoin de changement est incontestable et impératif. Les lacunes et les défaillances significatives de la riposte doivent être rectifiées. Accélérer la riposte au SIDA dans les pays à revenu faible ou intermédiaire pourrait éviter 28 millions de nouvelles infections à VIH et 21 millions de décès liés au SIDA entre 2015 et 2030, économisant 24 milliards de $US par an de coûts de traitement supplémentaires pour le VIH. En ce sens, il est inclus dans les Objectifs de développement durable (ODD) que les États membres des Nations Unies mettent fin au SIDA d'ici 2030 (objectif 3.3) (voir le chapitre « Santé mondiale, Maladies tropicales négligées »).

Figure 1. Estimation du nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH (1990 - 2019)



- Nouvelles infections à VIH
  - Les nouvelles infections au VIH ont été réduites de 52 % depuis le pic de 1997.
  - En 2020, environ 1,5 million de personnes étaient nouvellement infectées par le VIH, contre 3 millions en 1997.
  - Depuis 2010, les nouvelles infections au VIH ont diminué de 31 %, passant de 2,1 millions à 1,5 million en 2020.
  - Depuis 2010, les nouvelles infections à VIH chez les enfants ont diminué de 53 %, passant de 320 000 en 2010 à 150 000 en 2020.
- Populations clés
  - En 2020, 65 % des nouvelles infections concernaient les professionnel(e)s du sexe et leurs clients, les hommes gays et autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les consommateurs de drogues injectables, les femmes transgenres et leurs partenaires sexuels, soit :
    - 93 % des nouvelles infections à VIH en dehors de l'Afrique subsaharienne.
    - 39 % des nouvelles infections à VIH en Afrique subsaharienne.
  - Le risque de contracter le VIH est :
    - 35 fois plus élevé chez les personnes qui s'injectent des drogues.
    - 34 fois plus élevé chez les femmes transgenres.
    - 26 fois plus élevé pour les travailleur-euse-s du sexe.
    - 25 fois plus élevé pour les HSH.
- Femmes
  - Chaque semaine, environ 5 000 jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans sont infectées par le VIH. Le risque d'infection par le VIH dans cette tranche d'âge de femmes est 2 fois plus élevé que chez les hommes.
  - En Afrique subsaharienne, six nouvelles infections au VIH sur sept chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans concernent des filles. Environ 4 200 adolescentes et jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans ont été infectées par le VIH chaque semaine en 2020.

- Plus d'un tiers (35 %) des femmes dans le monde ont subi des violences physiques et/ou sexuelles de la part d'un partenaire intime ou des violences sexuelles de la part d'un non-partenaire à un moment donné de leur vie.
- Dans certaines régions, les femmes qui ont subi des violences physiques ou sexuelles de la part d'un partenaire intime ont 1,5 fois plus de risques de contracter le VIH que les femmes qui n'ont pas subi de telles violences.
- En Afrique subsaharienne, les femmes et les filles représentaient 63 % de toutes les nouvelles infections à VIH.

• Objectif 90-90-90 : cascade de prise en charge
- Depuis 2013, l'OMS incite à dépister 90 % de la population ciblée, à traiter les 90 % VIH+ et à garder 90 % des patients traités dans le circuit de soins avec une charge virale VIH (CV) indétectable (figures 2 et 3).
- En 2020, 84 % des PvVIH connaissaient leur statut sérologique.
- Parmi les personnes qui connaissaient leur statut, 87 % avaient accès à un traitement.
- Parmi les personnes ayant accès au traitement, 90 % avaient une CV indétectable.
- Sur l'ensemble des PvVIH, 84 % connaissaient leur statut, 73 % avaient accès à un traitement et 66 % avaient une charge virale indétectable en 2020.

Figure 2. Cascade de la prise en charge du VIH/SIDA et chaîne des services (OMS)

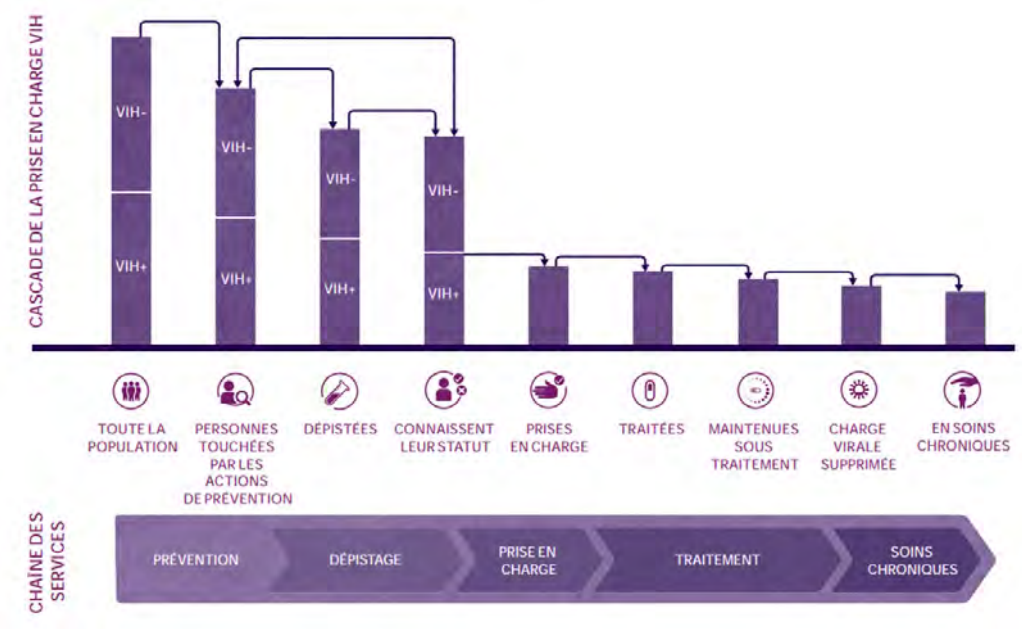
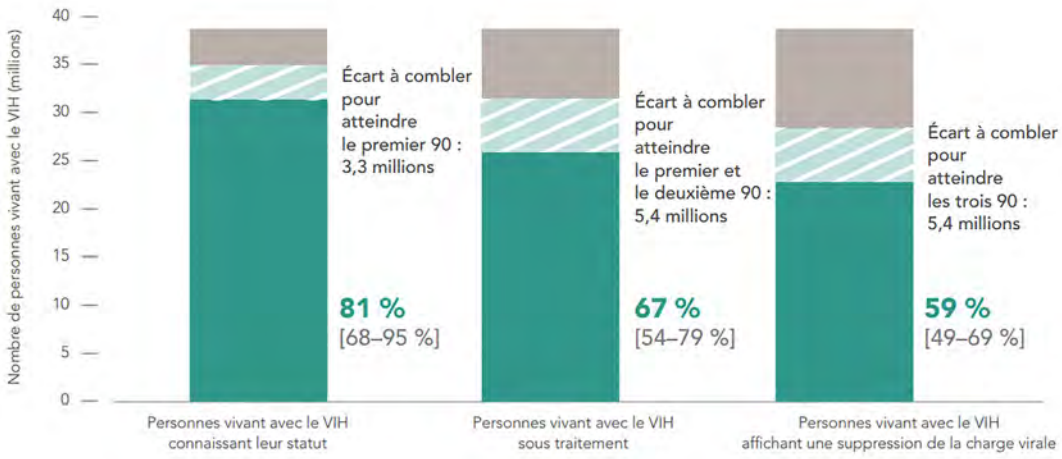


Figure 3. Proportions de personnes dépistées VIH+, sous traitement et bien traitées (ONUSIDA)



Source : Analyse spéciale de l'ONUSIDA, 2020 ; voir l'annexe sur les méthodes pour plus de détails.

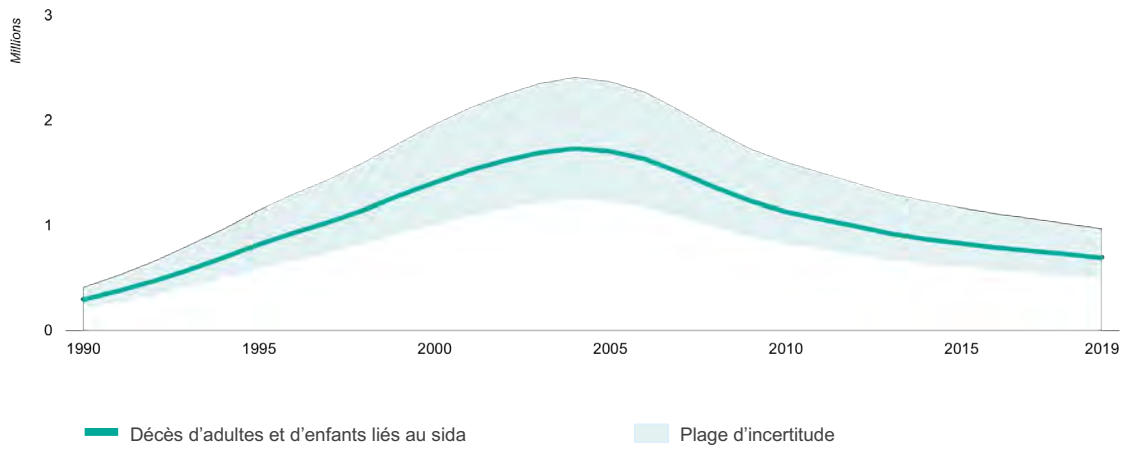
- Investissements
  - À la fin de 2020, 21,5 milliards de dollars américains (en $US constants de 2019) étaient disponibles pour la lutte contre le SIDA dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Environ 61 % du total des ressources provenaient de sources nationales.
  - L'ONUSIDA estime qu'il faudra 29 milliards de $US pour la riposte au SIDA dans les pays à revenu faible et intermédiaire, y compris dans les pays autrefois considérés comme des pays à revenu élevé pour être en mesure de mettre fin au SIDA en tant que menace pour la santé publique mondiale en 2025.
- Décès liés au SIDA
  - Les décès liés au SIDA ont été réduits de 64 % depuis le pic de 2004 et de 47 % depuis 2010 (figure 4).
  - En 2020, environ 680 000 personnes sont mortes de maladies liées au SIDA dans le monde, contre 1,9 million de personnes en 2004 et 1,3 million de personnes en 2010.
  - La mortalité liée au SIDA a diminué de 53 % chez les femmes et les filles et de 41 % chez les hommes et les garçons depuis 2010.

Tableau 2. Statistiques et caractéristiques régionales du VIH/SIDA en 2019

	Adultes et enfants vivant avec le VIH	Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH	Adultes et enfants Décès liés au Sida
Afrique de l'Est et du Sud	20,7 million [18,4 millions – 23,0 millions]	730 000 [580 000 – 940 000]	300 000 [230 000 – 390 000]
Afrique de l'Ouest et du Centre	4,9 millions [3,9 millions – 6,2 millions]	240 000 [150 000 – 390 000]	140 000 [100 000 – 210 000]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	240 000 [170 000 – 400 000]	20 000 [11 000 – 38 000]	8000 [4900 – 14 000]
Asie et Pacifique	5,8 millions [4,3 millions – 7,2 millions]	300 000 [210 000 – 390 000]	160 000 [94 000 – 240 000]
Amérique latine	2,1 millions [1,4 millions – 2,8 millions]	120 000 [73 000 – 180 000]	37 000 [23 000 – 56 000]
Caraïbes	330 000 [270 000 – 400 000]	13 000 [8700 – 19 000]	6900 [4900 – 10 000]
Europe de l'Est et Asie centrale	1,7 million [1,4 million – 1,9 million]	170 000 [140 000 – 190 000]	35 000 [26 000 – 45 000]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	2,2 millions [1,7 million – 2,6 millions]	65 000 [49 000 – 87 000]	12 000 [8700 – 19 000]
GLOBAL	38,0 millions [31,6 millions – 44,5 millions]	1,7 million [1,2 million – 2,2 millions]	690 000 [500 000 – 970 000]

Les fourchettes entourant les estimations dans ce tableau définissent les limites dans lesquelles les chiffres réels se situent, sur la base des meilleures informations disponibles.

Figure 4. Décès d'adulte et d'enfants liés au SIDA - 1990-2019

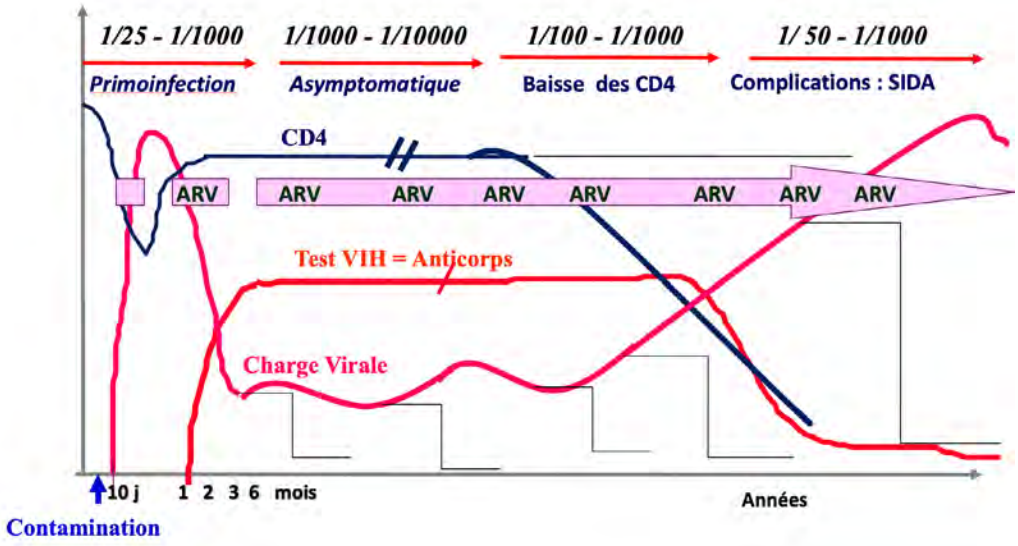


- **Épidémiologie moléculaire du VIH**. Le VIH1 et VIH2 appartiennent à la famille des rétrovirus et sont caractérisés par un génome à ARN, la nécessité d'une enzyme permettant la transcription de l'ARN en ADN (transcriptase inverse), étape préalable à l'intégration du virus dans l'ADN des cellules humaines réceptrices, une grande variabilité génétique et la nécessité d'emprunter des récepteurs et corécepteurs (X4, CCR5) pour infecter les cellules en particulier les lymphocytes T CD4 (figure 10). Virus enveloppés, les VIH sont fragiles. Le type VIH1 représente à l'échelon mondial 90 % des souches circulantes. Ce type VIH1 est sous divisé en trois groupes. Le groupe M (« major »), subdivisé en 10 sous-types dénommés de A à J, est largement prédominant. Les virus issus de recombinaisons génétiques entre différents sous-types sont particulièrement fréquents en Afrique. Les types O et N sont rares, essentiellement localisés en Afrique centrale. Cette variabilité génétique peut mettre en défaut les tests diagnostiques notamment pour le groupe O. Au sein du groupe M, les différences de pathogénicité, de transmissibilité et de sensibilité aux ARV sont marginales. Le type VIH2 est minoritaire à l'échelon mondial (moins de 5 %) mais plus présent en Afrique de l'Ouest. Sa transmissibilité et sa pathogénicité, définies comme la rapidité d'induction d'un déficit immunitaire sévère, sont nettement moindres que celles des VIH1. Les tests diagnostiques doivent nécessairement détecter conjointement les anticorps anti VIH1 et anti VIH2. Sur le plan thérapeutique, le VIH2 est caractérisé par sa résistance intrinsèque aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).
- Ces principales caractéristiques de l'épidémiologie moléculaire du VIH en zone tropicale soulignent donc la grande diversité des groupes et sous-types des VIH, la dynamique de cette diversité dont on dispose d'une cartographie évolutive, la nécessaire validation régionale des tests de dépistage afin d'optimiser leur sensibilité et les conséquences en terme de propension de sous-types VIH à sélectionner des résistances aux ARV (résistance au ténofovir des VIH1 du groupe C).

2. Physiopathologie et histoire naturelle (figure 5)

- Dans les jours qui suivent la contamination, le VIH se réplique activement et diffuse dans l'organisme, y compris dans le système nerveux central.
- Les cellules cibles du VIH sont les lymphocytes T CD4, les monocytes/macrophages et les cellules de la microglie cérébrale. La pénétration cellulaire nécessite la présence du récepteur CD4 et de corécepteurs de type CCR5 dans les phases précoces de l'infection et ultérieurement de type X4. Une protection innée vis-à-vis de l'infection VIH est très rare (< 1 %) dans les populations caucasiennes (délétion homozygote du gène du corécepteur CCR5) et rarissime dans les populations africaines ou asiatiques. Une protection relative de femmes africaines multi-exposées au VIH par voie sexuelle a été décrite mais semble également anecdotique.
- La réplication du VIH entraîne, dès les phases précoces, une activation intense du système immunitaire qui perdure et s'intensifie dans la phase chronique. Parallèlement, le VIH détruit progressivement le système immunitaire par déplétion des cellules exprimant le récepteur CD4. Le mécanisme précis de cette déplétion CD4 est encore mal connu. L'installation d'un déficit immunitaire cellulaire est inexorable chez plus de 90 % des patients. La vitesse de progression vers un déficit immunitaire sévère est variable et est déterminée principalement par les caractéristiques génétiques de l'hôte et, possiblement, par des facteurs environnementaux dont l'exposition à des antigènes bactériens et parasitaires. Pour cette dernière raison, il est possible, bien que les données des cohortes soient discordantes, que la progression vers un déficit immunitaire sévère soit plus rapide en régions tropicales comparées aux régions tempérées industrialisées.

Figure 5. Histoire naturelle du VIH/SIDA



- Les premières conséquences cliniques (infections bactériennes pulmonaires et digestives, tuberculose) surviennent dans un délai de quelques années (3 à 5) après la primo-infection et les manifestations opportunistes *stricto sensu* après une médiane de l'ordre de 6 à 7 ans.
- Les manifestations cliniques du déficit immunitaire peuvent survenir dès lors que le nombre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 350/mm^3. En dessous de ce seuil, on peut considérer que le risque et la sévérité de ces manifestations deviennent proportionnels au niveau des CD4. La nature et l'étiologie de ces manifestations diffèrent singulièrement de celles observées en zones tempérées. Le SIDA en régions tropicales s'exprime par un risque accru d'infections bactériennes récidivantes et sévères, de tuberculoses (tuberculose pulmonaire commune mais aussi fréquence très accrue des formes extra-pulmonaires dans toute leurs diversités et sévérité potentielles) et, encore le plus souvent, par une altération de l'état général avec un amaigrissement progressif confinant à la cachexie, des fièvres irrégulières, une asthénie et des manifestations cutanéo-muqueuses parmi lesquelles dominent le prurigo, les herpès récidivants et extensifs, le zona et les atteintes des phanères souvent dues à des mycoses superficielles extensives.
- La classification OMS des stades de l'infection par le VIH indique les manifestations les plus souvent observées et les regroupe selon 4 stades de sévérité croissante (tableau 3). La survenue de ces manifestations permet, conjointement à la numération des lymphocytes CD4 (quand elle est disponible), de définir le stade évolutif du déficit immunitaire et d'orienter la prise en charge thérapeutique.

Tableau 3. Classification OMS des stades de l'infection à VIH en zone tropicale
Stade clinique 1 Patient asymptomatique Adénopathies persistantes généralisées Degré d'activité 1 : activité normale
Stade clinique 2 Perte de poids < 10 % du poids corporel Zona (au cours des 5 dernières années) Manifestations cutanéo-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire) Infections récidivantes des voies aériennes supérieures Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale

Tableau 3. Classification OMS des stades de l'infection à VIH en zone tropicale
Stade clinique 3 Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel Diarrhée inexpliquée > 1 mois Fièvre prolongée > 1 mois Candidose buccale Leucoplasie orale chevelue de la langue Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente Infection bactérienne sévère Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps
Stade clinique 4 Syndrome cachectisant dû au VIH Pneumocystose Toxoplasmose cérébrale Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois Cryptococcose extra-pulmonaire Cytomégalovirose Herpèsvirose cutanéo-muqueuse > 1 mois ou viscérale Leucoencéphalite multifocale progressive Mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidoïdomycose) Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire Mycobactériose atypique disséminée Septicémie à salmonelles mineures Tuberculose extra pulmonaire Lymphome malin Sarcome de Kaposi Encéphalopathie à VIH Histoplasmose disséminée Degré d'activité 4 : patient alité plus de 50 % du temps

3. Dépistage de l'infection par le VIH

3.1. Dépistage

- Le préalable à l'accès aux bénéfices individuels et collectifs des progrès réalisés dans la prise en charge et les traitements de l'infection à VIH est la connaissance du diagnostic.
- Il est très important de pouvoir diagnostiquer l'infection à VIH le plus tôt possible afin de débuter la prise en charge avant les stades évolués et la maladie.
- Au niveau individuel, la connaissance du statut sérologique permet de prendre ou de renforcer les mesures de prévention de l'infection à VIH et des autres maladies transmises par voie sexuelle, sanguine et verticale (VHB, VHC). Le diagnostic de l'infection à VIH a pour objectif majeur de permettre une prise en charge thérapeutique et psychosociale du sujet infecté. L'efficacité du traitement antirétroviral est d'autant plus importante que le traitement est débuté précocement.
- Au niveau général, le dépistage à large échelle et la prise en charge par les ARV a comme impact positif de diminuer le risque de transmission du VIH et de freiner la propagation de l'épidémie. On estime que si toutes les personnes dépistées étaient traitées immédiatement par les ARV on pourrait arriver à une réduction de l'incidence et de la mortalité de l'infection à VIH à moins d'un cas pour 1 000 patients/an dans les 10 années suivant la mise en œuvre complète de cette stratégie.

3.2. Freins au dépistage

- Les freins au dépistage de l'infection à VIH peuvent être liés au patient, au personnel médical et à l'organisation du système de soins.

- Du point de vue du patient, il s'agit généralement de la peur de la stigmatisation et de la discrimination et du besoin de confidentialité. Les femmes se font plus fréquemment dépister que les hommes, de même que les sujets jeunes (< 30 ans). Dans un grand nombre de pays, la réalisation du test chez un enfant ne peut encore se faire qu'avec l'accord du père. Cette acceptation paternelle préalable limite la réalisation du dépistage des enfants à risque d'infection à VIH.
- Une part importante des échecs à un accès large au dépistage de l'infection à VIH est due au personnel soignant : insuffisance de formation au dépistage, manque d'implication, tests réalisés à l'insu du patient.
- La dernière catégorie de freins au dépistage est d'ordre structurel : difficultés d'accès aux centres dépistages, inconfort des centres, ruptures en réactifs et intrants, absence de gratuité. Outre le dépistage médicalisé et limité aux centres spécialisés, le rapport OMS 2021 préconise la décentralisation et l'utilisation de tests de diagnostic rapides (TDR) et de tests TROD d'orientation diagnostic ou même d'auto-tests réalisables hors structure de soins à condition de bien organiser l'aval et la prise en charge immédiate des personnes positives. C'est l'objectif de grandes études actuellement en Afrique (Atlas) qui concernent les jeunes hors structures de soin mais encadrées par des associations locales motivées et formées qui promeuvent la santé sexuelle et reproductive, les dépistages d'IST et la contraception, de façon intégrée et disponible.

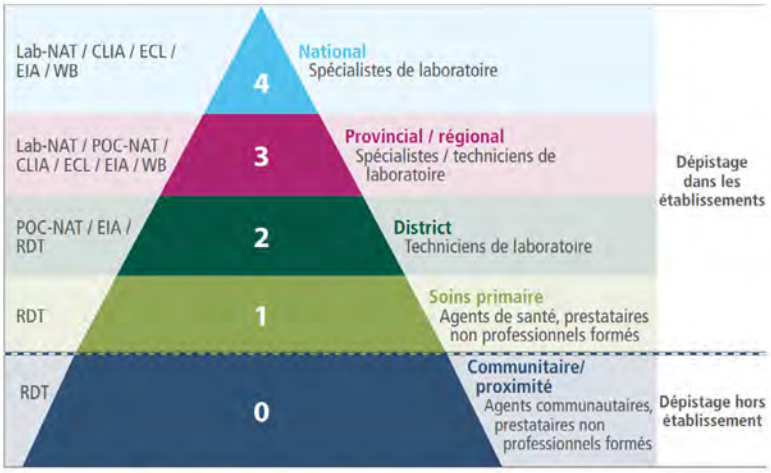
L'objectif est également de traiter le plus vite possible et d'accompagner les personnes dépistées positives.

D'autres préconisent des campagnes publiques de dépistage ;
- dépistages mobiles en utilisant des véhicules (vans, camions) pour se rapprocher de la population ;
- dépistages sur le lieu du travail lors des visites d'embauche et de routine annuelles ;
- dépistages à domicile (porte à porte) et dans les écoles appuyés par la communauté ou les ménages au sein desquels une personne est connue pour être infectée par la tuberculose ou l'infection à VIH.

3.3. Tests de dépistage

- Le dépistage et le diagnostic biologique de l'infection par le VIH reposent classiquement sur deux types de tests :
  - les tests indirects ou sérologiques permettant la détection simultanée des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2. Ces test sont recommandés chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois ;
  - les tests directs mettant en évidence le virus (antigène P24 ou génome du virus par PCR). Ces tests sont généralement recommandés pour le dépistage précoce de l'infection à VIH chez le nouveau-né de mère séropositive ou chez l'enfant de moins de 18 mois. En effet, à cet âge, l'enfant porte les anticorps maternels pouvant être source de fausse séropositivité.
- La confirmation sérologique d'une infection à VIH nécessite la positivité de 2 tests sérologiques. Les tests utilisés doivent être de sensibilité (> 99,5 %) et de spécificité élevée (> 99 %), ils doivent aussi détecter l'ensemble des sous types viraux (VIH1, VIH2) ; ces performances sont également requises pour les TDR.
- Le dépistage en lui-même utilise deux types de tests :
  - les TDR ne nécessitent pas d'équipement spécial. Ils sont les plus utilisés dans les pays à ressources limités. Ils permettent d'informer rapidement le patient de son statut sérologique. Le test se fait sur sang total ou à partir du sang séché sur buvard. Un résultat négatif d'un premier TDR exclut une infection par le VIH, sauf en cas d'exposition récente datant de moins de 1 à 3 mois suivant les tests (primo-infection) ; un résultat positif doit être confirmé par un deuxième TDR ;
  - les tests ELISA (Enzymed-Linked Immuno-sorbent Assay). Ils sont plus complexes, longs à réaliser (de 20 minutes à 2 h) et nécessitent des infrastructures de laboratoire. Ces tests ont l'avantage, à la différence des TDR, de pouvoir faire un nombre élevé de tests simultanément.
- Les tests sérologiques de confirmation par Western blot (WB), méthode de référence, ou par Immunoblot sont rarement utilisés dans les pays à ressources limitées en raison de leurs coûts élevés.
- Les tests d'identification du virus mettent en évidence l'ARN viral plasmatique par PCR ou RT-PCR. On peut aussi rechercher le virus par culture virale et le dosage de l'antigène P24, élément constitutif du VIH. Les tests de quantification virale recommandés pour le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nouveau-né de mère séropositive nécessitent un équipement en techniques de biologie moléculaire. La mise au point et la validation de tests de charge virale faciles à réaliser et ne nécessitant pas d'équipements importants de laboratoires devraient faciliter l'accessibilité au diagnostic précoce chez l'enfant.
- Les types de tests de dépistages doivent être adaptés aux niveaux de la pyramide sanitaire des pays à ressources limitées (figue 6).

Figure 6. Tests de dépistage du VIH aux différents niveaux de la pyramide sanitaire



Lab-NAT:; test d'amplification de l'acide nucléique en laboratoire ; POC-NAT: test d'amplification de l'acide nucléique sur le lieu de soins ; CLIA: dosage immunologique par chimioluminescence; ECL: dosage immunologique par électrochimioluminescence; EIA: dosage immuno-enzymatique ; WB: Western blot; RDT: test de diagnostic rapide.

3.4. Counselling et dépistage de l'infection à VIH

- Le counselling se définit comme un dialogue confidentiel entre un patient et un soignant en vue de permettre au patient de surmonter le stress et de prendre des décisions personnelles par rapport à la connaissance de son statut sérologique. Il permet d'évaluer le risque personnel de transmission du VIH, de faciliter l'adoption de comportements préventifs et d'envisager un recours à une prise en charge thérapeutique et psychosociale.
- Il est important de prendre en compte les croyances socio-culturelles où l'on identifie généralement une cause extérieure à la maladie. Il faut aussi ajouter que la notion d'une maladie traitée mais « incurable » est en général difficilement compréhensible.
- Le dépistage et le diagnostic de l'infection à VIH représentent la pierre angulaire de la lutte contre la pandémie. Cette question est d'autant plus cruciale dans les pays tropicaux où la prévalence de l'infection en population générale est moyenne (1-5 %), voire élevée comme dans les pays d'Afrique de l'Est et australe (> 10 %).
- Au niveau individuel, la connaissance du statut sérologique permet de prendre ou de renforcer les mesures de prévention de l'infection à VIH et des autres maladies transmises par voie sexuelle, sanguine et verticale (VHB, VHC). Le diagnostic de l'infection à VIH a pour objectif majeur de permettre une prise en charge thérapeutique et psychosociale du sujet infecté. L'efficacité du traitement antirétroviral est d'autant plus efficace que le traitement est débuté précocement.
- La couverture en conseil et dépistage volontaire a considérablement augmenté en Afrique subsaharienne au cours des dernières années avec des taux respectifs en 2009 et 2010 de 8,6 centres pour 100 000 adultes et 12 centres pour 100 000 adultes.
- Le dépistage de l'infection à VIH reste encore faible avec moins de 10 % de tests réalisés dans la population adulte (7 % en 2009 et 2 % en 2010). En dehors des centres prénataux dans le cadre de la prophylaxie de la prévention de la transmission mère-enfant (PTME), les populations à risque élevé d'infection à VIH sont difficilement accessibles. Le taux de séro-ignorance dans la population générale restera longtemps élevé tant que l'on n'identifiera pas les freins au dépistage et que l'on ne proposera pas des stratégies adaptées au contexte des pays à ressources limitées. L'autre problème est celui du nombre de patients perdus de vue entre le test, l'annonce du résultat et la référence dans les centres de prise en charge en cas de séropositivité au VIH. La crise sanitaire due à la Covid-19 a aggravé l'isolement des précaires, réduit les actions de dépistage, compliqué l'accès traitement ARV et réduit la surveillance des patients (voir le chapitre « Viroses respiratoires »).

3.4.1. Stratégies du dépistage et du diagnostic sérologique selon l'OMS

- Les stratégies d'utilisation des tests sérologiques VIH recommandées par l'OMS définissent le choix du test ou de la combinaison de tests les plus appropriés pour porter ou non un diagnostic d'infection à VIH dans une situation épidémiologique ou clinique donnée (tableau 4).

- Elles sont fondées sur les TDR (plus rarement sur les tests ELISA), avec pour objectif de fournir des résultats aussi fiables qu'une stratégie utilisant le WB comme test de confirmation (stratégies appelées pour cette raison stratégies « alternatives »).
- Elles sont définies selon 3 critères : l'objectif du dépistage, la prévalence de l'infection à VIH dans la population testée et la sensibilité/spécificité du ou des tests.
- Trois stratégies sont recommandées, qui diffèrent par le nombre d'étape de tests :
  - Stratégie I : tous les échantillons de sérum ou de plasma sont testés par TDR (plus rarement test ELISA) ; en présence d'une réaction positive, le sérum est considéré comme positif pour les anticorps anti-VIH ; en l'absence de réaction, le sérum est considéré comme négatif.
  - Stratégie II : tous les échantillons de sérum ou de plasma sont d'abord soumis à un TDR (plus rarement un test ELISA) et, si le premier test est positif, un deuxième test doit être réalisé ; un sérum qui réagit doit être de nouveau testé à partir d'un second prélèvement, avec un deuxième TDR (ou ELISA), fondé sur une technique différente : si les 2 tests sont positifs, le sérum est considéré comme positif pour les anticorps anti- VIH, s'ils sont discordants, le sérum est considéré comme indéterminé.
  - Stratégie III : tous les échantillons de sérum ou plasma sont d'abord soumis à un TDR (plus rarement un test ELISA) et un sérum trouvé positif est de nouveau testé avec un test différent (selon les mêmes conditions que dans la stratégie II) : si le second test est positif, un troisième test doit être réalisé ; les 3 tests employés doivent être différents ; un sérum qui réagit avec les 3 tests est considéré come positif pour les anticorps anti-VIH ; un sérum donnant un résultat discordant entre les 3 tests est considéré comme indéterminé.
- Le choix entre les 3 stratégies dépend de l'objectif du dépistage et de la prévalence du VIH dans la population, comme indiqué dans le tableau 4.

Tableau 4. Stratégie ONUSIDA / OMS de dépistage sérologique de l'infection à VIH en fonction de l'objectif du test et de la prévalence de l'infection dans la population

Indication des stratégies alternatives		
Objectif	**Prévalence**	**Stratégie**
Sécurité transfusionnelle	-	I
Surveillance épidémiologique	> 10 % < 10 %	I II
Diagnostic avec symptômes du VIH présents	> 30 % < 30 %	I II
Diagnostic sans symptômes du VIH	-	III

Remarques :
- pour la sécurité transfusionnelle, il convient de choisir un test de dépistage qui soit très sensible. Les dons de sang dont le résultat au test est positif doivent être éliminés selon les mesures de précautions universelles. La stratégie I s'applique au contrôle des dons mais ne doit pas être utilisée pour notifier un résultat à un donneur : dans cette situation, il faut appliquer la stratégie II ou III destinée au diagnostic ;
- chez les personnes dont le cas correspond au stade SIDA selon les critères cliniques de l'OMS, la stratégie I ne peut être utilisée pour confirmer le diagnostic que lorsque la prévalence du VIH dans la population dépasse 30 % ; si la prévalence est moins élevée, c'est la stratégie II qu'il faut utiliser ;
- pour les stratégies II et III, le premier test doit avoir la sensibilité le plus élevée possible, alors que les deuxième et troisième tests doivent avoir une spécificité plus élevée que le premier test.

3.4.2. Terrains particuliers

Dépistage des couples

- En Afrique subsaharienne, trois quart des adultes de 20 à 49 ans vivent en union de couple. Chez les adultes infectés par le VIH en relation de couple stable, le taux de séronégativité parmi les partenaires est d'environ 50 %.

- Les avantages du dépistage des couples sont :
  - la prise de mesures de prévention de l'infection à VIH ;
  - la discussion d'une assistance médicale à la procréation ou la possibilité de procréation naturelle si la charge virale est indétectable au moins 6 mois ;
  - le partage d'information sur le statut VIH dans les couples permet d'adapter des stratégies de prévention, en particulier dans les cas de sérodiscordance et de diminuer le risque de transmission ;
  - la réduction considérable du risque de transmission dans les couples sérodiscordants par le dépistage et le traitement du partenaire séropositif.
- Lors du counselling du couple, il est important d'obtenir l'accord des partenaires pour la réalisation du test. L'annonce du résultat du test est individuelle. Exceptionnellement, l'annonce peut être faite au couple mais le soignant/conseiller doit s'assurer que cette décision a été prise librement par les deux partenaires.
- Trois situations sont possibles :
  - Couple concordant séronégatif : en général, peu de problèmes sont rencontrés à l'annonce.
  - Couple concordant séropositif : il est important pour le conseiller de rester neutre et d'éviter des phrases pouvant être interprétées abusivement par un des partenaires sur la source de l'infection. Il est important d'anticiper et d'éviter les malentendus dans le couple. Il est important de discuter avec le couple de la possibilité de procréation naturelle en cas de désir de grossesse. L'option du traitement antirétroviral sera proposée. Dans le cadre d'une vie en couple, des essais ont montré l'intérêt de traiter les conjoints quel que soit le niveau d'immunité.
  - Couple sérodifférent : l'annonce est individuelle. Il est important d'encourager le partenaire, quelque soit le résultat du test, à partager son statut avec son conjoint. Le conseiller aborde avec le couple les mesures de prévention possibles, l'importance du traitement antirétroviral chez le conjoint infecté et les possibilités de procréation en cas de désir d'enfants. Il est essentiel de privilégier la protection du partenaire négatif d'une contamination.

Dépistage des enfants

- Le dépistage des enfants se fait soit par PCR (âge < 18 mois), soit par TDR.
- Le conseil se fait généralement en présence des parents ou des tuteurs légaux. Le test ne peut être légalement réalisé sans l'autorisation parentale.
- Dans la majorité des pays d'Afrique subsaharienne, cette autorisation se heurte à la puissance paternelle constituant un obstacle lorsque le père n'est pas informé de son statut sérologique et/ou de celui de la mère.
- L'une des difficultés principales est l'annonce à l'enfant séropositif de son statut lorsqu'il est en âge de comprendre. Dans un nombre important de cas, on se heurte aux réticences des parents. Les raisons évoquées sont variables : peur de la réaction de l'enfant à leur encontre, impact psychologique sur l'enfant (scolarité en particulier), parents non préparés car n'ayant jamais abordé le sujet, crainte de la perte de confidentialité.
- Le conseil et le dépistage de l'enfant nécessite une collaboration avec un pédopsychologue.
- Chez l'adolescent séropositif, la sexualité doit être systématiquement abordée lors d'entretiens individuels.

Dépistage en milieux de soins/dépistage initié par le prestataire de soins

- Le conseil initié par le prestataire, en milieux de soins, a pour objectifs principaux :
  - d'augmenter le dépistage de la population fréquentant les structures de soins ;
  - d'intégrer le dépistage du VIH en routine pour tout le personnel de soins.
- Il s'agit de rattraper les opportunités manquées de dépistage et de prise en charge des patients infectés par le VIH.
- L'avantage est aussi de permettre aux personnes séronégatives pour le VIH de bénéficier de conseils et de mesures de prévention pour éviter de s'infecter.
- L'important pour la réussite de ce dépistage est de proposer le test à toute personne fréquentant un établissement de soins et d'amener les prestataires de soins à comprendre que proposer un test VIH n'est pas une spécialité. Il s'agit d'avoir un personnel formé et impliqué.
- Deux stratégies sont proposées :
  - Stratégie opt-in (1985-2006) : c'est la stratégie utilisée depuis le début de l'épidémie. Dans ce cas, le test est initié à la requête du patient ou du fait de son état de santé. On parle de « méthode d'acceptation ». Les préa-

lables sont que le patient donne son aval et son consentement écrit ou oral. L'annonce est généralement faite en milieu de soins.
- Stratégie opt-out (depuis 2006) : il s'agit d'une approche initiée par le personnel de soins pour tout individu fréquentant un établissement de soins. Cette méthode est basée sur le consentement implicite du patient. Le postulat est que le patient ayant recours aux soins donne son accord pour le dépistage de l'infection à VIH au même titre que pour les autres actes (hémogramme, glycémie, etc.). Le patient doit être informé qu'une sérologie VIH sera pratiquée. Le patient peut s'y opposer mais doit exprimer son refus. On parle de « méthode du refus » ou de « consentement présumé ».

- Dans les pays à ressources limitées où la séroprévalence est élevée avec une prévalence hospitalière du VIH cinq à dix fois plus importante que dans la population générale (30 à 70 % selon les services), le dépistage de l'infection à VIH doit être considéré comme un examen à visée diagnostique. L'information sur le statut sérologique permet une orientation étiologique, en particulier vers une infection opportuniste. L'information et les conseils au patient sont obligatoires en cours d'hospitalisation s'il est conscient et coopératif, quelque soit le résultat du test. Les soignants doivent, en cas d'infection à VIH, faire un bilan complet afin d'envisager l'initiation d'une trithérapie antirétrovirale dont l'indication est en général évidente chez un patient hospitalisé pour une infection opportuniste. Le dépistage en milieu de soins des conjoints de patient hospitalisés est aussi recommandé.

4. Présentation clinique de l'infection VIH et des complications associées

- Bien que des symptômes (fièvre, polyadénopathie, angine, éruption fruste de quelques jours) puissent être observés lors de la primo-infection, il est exceptionnel que le diagnostic soit évoqué à ce stade précoce en zone tropicale. La banalité de ces symptômes spontanément régressifs en 1 à 2 semaines, rarement au complet et les causes multiples pouvant leur être attribués font qu'ils sont le plus souvent ignorés par le patient et les soignants ou mis sur le compte d'une infection endémique telle qu'une arbovirose ou un accès palustre.
- Une polyadénopathie généralisée (ganglions de petites tailles et mobiles) persiste le plus souvent pendant plusieurs années avant que ne surviennent des infections dites mineures (stade 2 du tableau 2) dont seules la récurrence et parfois la persistance pourraient suggérer une infection sous jacente par le VIH. L'enjeu à ce stade est, dans un contexte d'endémie du VIH et d'antécédents d'expositions sexuelles potentielles, de savoir proposer un test de dépistage du VIH.
- Ultérieurement, ces manifestations cliniques vont se répéter et le risque d'infections et de manifestations tumorales (maladie de Kaposi et lymphomes) (tableaux 5 et 6) va augmenter au gré de la progression inexorable du déficit immunitaire.

Tableau 5. Complications infectieuses les plus fréquentes de l'infection par le VIH et du SIDA en zone tropicale

Infections	Appareil pulmonaire	Appareil digestif	Système Nerveux central	Peau	Infections disséminées
Parasitaires		Isosporose	Toxoplasmose	Gale	Toxoplasmose Anguillulose
Fongiques	Cryptococcose Pneumocystose Histoplasmose	Candidose orale Candidose œsophagienne	Cryptococcose	Cryptococcose Histoplasmose Onychomycose	Cryptococcose Histoplasmose
Bactériennes	Tuberculose Infections à pneumocoque et *Haemophilus influenzae* Nocardiose	Salmonellose Shigellose et autres infections bactériennes à tropisme digestif	Tuberculose	Prurigo	Tuberculose Mycobactérioses atypiques Salmonelloses Pneumococcies

Tableau 5. Complications infectieuses les plus fréquentes de l'infection par le VIH et du SIDA en zone tropicale

Infections	Appareil pulmonaire	Appareil digestif	Système Nerveux central	Peau	Infections disséminées
Virales		Colite à CMV Gastrite ou œsophagite ulcérante à CMV ou *Herpes simplex*	Encéphalite à CMV Rétinite à CMV	Herpès cutanéo-muqueux extensif Zona *Molluscum contagiosum*	CMV

Tableau 6. Principales manifestations et causes infectieuses, tumorales ou liées directement au VIH selon les organes

Localisation	Manifestation	Étiologie
Thorax	Pneumopathie interstitielle	*Pneumocystis jiroveci*, *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium tuberculosis*
	Pneumonie	Pneumocoque, mycobactéries, *Nocardia*
	Infiltrats	Mycobactéries, Kaposi
	Nodules	Kaposi, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp.
	Cavernes	Pyogènes, *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium tuberculosis*
	Adénopathies médiastinales	*Mycobacterium tuberculosis*, Kaposi
	Pleurésie	Kaposi, mycobactéries, *Cryptococcus neoformans*
	Péricardite	VIH, mycobactéries, Kaposi
	Cardiomyopathie	VIH
Phanères	Alopécie, défrisage	
	Séborrhée	
	Onychomycose, périonyxix, onychopathies	Dermatophytes, *Candida* sp et pyogènes

Tableau 6. Principales manifestations et causes infectieuses, tumorales ou liées directement au VIH selon les organes

Localisation	Manifestation	Étiologie
Peau	Prurigo	
	Molluscum contagiosum	Poxvirus
	Dermite séborrhéique	*Malassezia furfur*
	Psoriasis	
	Vésicules, zona	*Herpes simplex, Herpes zoster*
	Teigne	Dermatophytes, Candida
	Dermatose suintante	*Candida albicans*
	Ichtyose	
	Furonculose, cellulites	*Staphylococcus*, *Streptococcus*, autres pyogènes
	Maladie de Kaposi	HHV-8
	Lymphome	HHV-8, EBV, VIH
	Sarcome	
	Éruption, Stevens-Johnson	Réaction médicamenteuse
	Angiomatose bacillaire	*Bartonella quintana, Bartonella henselae*
Organes génitaux	Ulcères, chancres, écoulements	*Treponema pallidum, Haemophilus ducrei*, HSV1 & 2, *Chlamydia trachomatis, Klebsiella granulomatis*
	Condylomes vénériens	HPV
	Cancer du col agressif	HPV
Bouche	Muguet	*Candida* sp
	Leucoplasie chevelue	EBV
	Érythème du palais	
	Hypertrophie amygdalienne	VIH
Tube digestif	Maladie de Kaposi	HHV-8
	Œsophagite	*Candida* sp., CMV, *Histoplasma capsulatum*
	Diarrhée infectieuse	*Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Isospora belli, CMV, Cryptosporidium* sp., *Cyclospora* sp. *Giardia intestinalis*, mycobactéries, microsporidies *(Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis)*
	Lymphome	

Tableau 6. Principales manifestations et causes infectieuses, tumorales ou liées directement au VIH selon les organes		
Localisation	**Manifestation**	**Étiologie**
Foie, voies biliaires	Nodules de Kaposi	HHV-8
	Infection hépatique	Mycobactéries, *Cryptococcus*, *Histoplasma* sp.
	Cholangite	CMV, *Cryptosporidium*
	Péliose	*Bartonella quintana, B. henselae*
	Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*
	Kaposi	HHV-8
	Lymphome	EBV
Œil	Tumeurs	Kaposi, lymphomes
	Kératite	HSV 1 & 2, VZV
	Rétinite, nodules cotonneux	CMV, Toxoplasma, VIH, HSV 1 & 2, mycobactéries
	Paralysies oculo-motrices	Encéphalite, tumeurs cérébrales
	Diminution du champs visuel	Encéphalite, tumeurs cérébrales
Système nerveux	Paralysie faciale	VIH, VZV
	Encéphalite, démence	VIH, *Herpes*, *Cryptococcus*, Papovavirus, lymphome
	Neuropathie périphérique	VIH
	Myélite	VIH, *Mycobacterium*
	Méningite	*Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Histoplasma capsulatum*
	Tumeurs, abcès	Lymphome, Kaposi
	Abcès	*Toxoplasma gondii, Mycobacterium tuberculosis*, germes pyogènes, *Listeria monocytogenes, Nocardia* sp.

4.1. Particularités cliniques des manifestations liées au VIH/SIDA en régions tropicales et approche thérapeutique

- Seuls seront mentionnés ici les symptômes ou pathologies dont la fréquence et/ou l'expression clinique sont particulières chez les patients vivant en zone tropicale ainsi que les données disponibles sur les interactions entre l'infection à VIH et les principales infections tropicales (tableaux 7 et 8).

Tableau 7. Synthèse des données cliniques à rechercher lors du bilan clinique initial	
Signes généraux	Perte de poids < ou > 10 % Asthénie, fatigabilité
Signes digestifs	Diarrhée aiguë (< 2 semaines) ou chronique (2 semaines) Douleurs oro-pharyngées Dysphagie ou odynophagie Douleurs abdominales

Tableau 7. Synthèse des données cliniques à rechercher lors du bilan clinique initial	
Fièvre	Durée < 1 semaine : rechercher accès palustre, pneumopathie, bactériémie (notamment à salmonelle) Durée > 1 semaine : rechercher tuberculose, pneumocystose, cryptococcose, histoplasmose, mycobactériose atypique, cytomégalovirose
Signes oculaires	Ictère Pâleur conjonctivale Baisse de l'acuité visuelle Douleur et inflammation
Cavité buccale	Candidose buccale Ulcérations muqueuses Leucoplasie chevelue de la langue
Présence d'adénopathies	Lymphadénopathie persistante généralisée (1 mois, > 2 aires, > 1 cm, indolore) Adénites infectieuses : tuberculeuse, bactérienne, syphilis, etc. Lymphome, maladie de Kaposi
Signes cutanés et phanériens	Prurit : durée éventuelle, relation avec une prise médicamenteuse Œdème Erythème Vésicules Bulles Nodules ou placards infiltrés Atteinte unguéale
Signes respiratoires	Toux (durée, caractère productif), dyspnée, hémoptysie : - survenant chez un patient recevant déjà un traitement antituberculeux - survenant chez un patient recevant déjà une prophylaxie par cotrimoxazole
Signes neurologiques	Centraux : troubles de la vigilance, céphalées, convulsions, déficit moteur Périphériques : paresthésies, engourdissements, douleur neuropathique
Signes génitaux	Pertes vaginales Prurit Ulcérations Écoulement urétral
Etat psychologique	Troubles de l'humeur, du sommeil, du comportement

- Les symptômes et les anomalies les plus fréquents qui doivent être recherchés lors de l'examen initial d'un patient sont présentés dans le tableau 7.
- Les approches thérapeutiques sont résumées dans le tableau 8.

4.1.1. Amaigrissement

L'amaigrissement est présent dans plus de 80 % des cas. Dénommé « slim disease » (ou « syndrome cachectisant lié au VIH »), il est lié aux diarrhées chroniques, à la candidose orale et surtout œsophagienne, aux infections opportunistes intercurrentes et à l'hypercatabolisme induit par l'infection à VIH (photo 1). Un amaigrissement de plus de 10 % du poids corporel est par lui-même une indication à un traitement antirétroviral.

Photo 1. Cachexie liée au VIH (« slim disease »)

4.1.2. Fièvre

Signe d'appel de nombreuses infections opportunistes ou plus souvent d'infections bactériennes communautaires, elle peut être également liée au virus VIH lui-même mais également à des causes non liées à l'immunodépression (paludisme, arbovirose, etc…). Une fièvre prolongée de plus d'un mois sans autre explication chez un patient VIH+ est une indication à un traitement antirétroviral, après une recherche méthodique de toutes les infections opportunistes.

4.1.3. Manifestations digestives

Elles sont très fréquentes.

Diarrhées

Il peut s'agir de diarrhées chroniques (incluant des phases transitoires d'apparente normalisation du transit), observées chez 50 à 80 % des patients. Les agents étiologiques sont multiples mais la cause précise demeure souvent méconnue en zone tropicale faute d'accès à des investigations performantes. Dans le cas contraire, les parasites sont le plus souvent en cause (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »).

- En raison de la relative fréquence d'*Isospora belli*, une des rares causes curables, un traitement systématique par cotrimoxazole (1 600/320 mg 2 fois par jour PO pendant 2 à 3 semaines puis dose d'entretien de 800/160 mg afin de prévenir les rechutes) peut être proposé devant une diarrhée chronique (approche syndromique).
- La cryptosporidiose est également une cause habituelle de diarrhée (7 à 28 % des cas), volontiers chronique ou subintrante, profuse et liquidienne (photo 2). Aucun traitement spécifique, en dehors du nitazoxanide (tableau 8) rarement disponible dans les pays à ressources limitées, n'a fait la preuve de son efficacité, seule la restauration immunitaire via un traitement antirétroviral est efficace.
- Il en est de même pour la microsporidiose, dont la prévalence est mal connue en raison des difficultés diagnostiques (photo 3). Seule l'espèce *Encephalitozoon intestinalis* est sensible à l'albendazole (400 mg PO deux fois par jour pendant deux semaines) ou à défaut au métronidazole (1 500 mg PO par jour) (tableau 8).
- Le cytomégalovirus dont le traitement n'est en règle pas accessible en zone tropicale, en cause dans près de 15 % des diarrhées dans les pays industrialisés, semble rare dans le contexte tropical, bien qu'il y ait été décrit et qu'il soit retrouvé assez fréquemment dans des études autopsiques.

Photo 2. Cryptosporidies sur les entérocytes
(J-F. Pays, Parasitologie-Mycologie, CHU Necker, Paris)

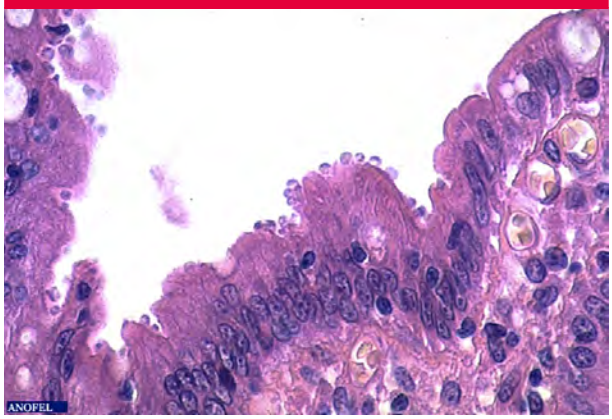
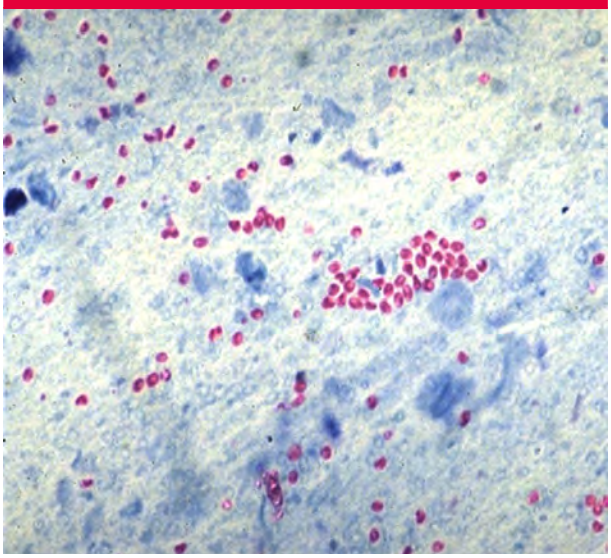


Photo 3. Spores de microsporidies
(*Enterocytozoon bieneusi*) dans les selles. Coloration de Weber (Parasitologie-Mycologie, CHU de Dijon)

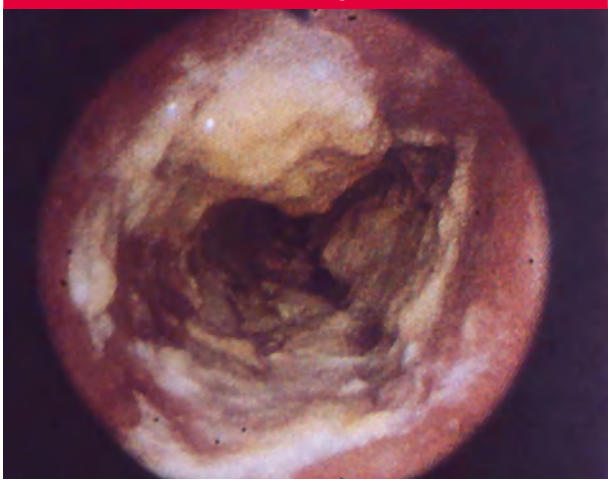


Autres manifestations digestives

- Parmi les autres manifestations digestives, la plus fréquente est la candidose oro-pharyngée, observée chez 80 % des patients et surtout œsophagienne, observée dans près de 50 % des cas (photos 4 et 5). Le traitement repose sur les antimycosiques à usage local pour la candidose orale dont le contrôle permet de limiter la survenue d'une extension œsophagienne qui nécessitera, elle, un traitement par voie systémique (fluconazole PO, 200 mg/j durant 10 jours) (voir le chapitre « Infections buccales »).
- La leucoplasie chevelue de la langue, due au virus EBV, est fréquente mais bénigne. Le seul traitement est la restauration de l'immunité.
- Très peu de données sont disponibles sur l'incidence des cholangites et des cholécystites, qui ont cependant été décrites dans des séries autopsiques et sont attribuées au VIH.

Photo 4. Candidose orale (muguet)

Photo 5. Candidose œsophagienne (endoscopie)



4.1.4. Tuberculose

- La tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente en Afrique et en Asie. En Afrique subsaharienne, c'est probablement la première cause de mortalité (environ 1/3 des décès). Le haut niveau d'endémicité de l'infection tuberculeuse dans les pays à ressources limitées (environ 50 % de la population) associé au déficit de l'immunité cellulaire explique que 30 à 50 % des patients infectés par le VIH développent une tuberculose maladie.

Cette association fréquente justifie l'intégration des programmes de lutte contre la tuberculose et le VIH/SIDA, le dépistage du VIH chez tous le tuberculeux et la recherche de tuberculose chez tous les PvVIH (voir le paragraphe 4.2.2).

- Bien que la tuberculose puisse survenir à n'importe quel stade de l'infection, elle est rencontrée dans sa forme pulmonaire le plus souvent lorsque l'immunodépression est modérée (entre 200 et 400 lymphocytes CD4/mm^3) et dans sa forme extra pulmonaire à un stade plus avancé.
- Par rapport aux patients non infectés par le VIH, le diagnostic est plus difficile du fait de la négativité fréquente de l'intradermoréaction à la tuberculine, de la moindre fréquence des images cavitaires et des infiltrats apicaux évocateurs ainsi que des bacilloscopies positives et de la plus grande fréquence de localisations extra pulmonaires souvent atypiques.
- Les tuberculoses peuvent parfois se manifester sous forme de pneumopathies aiguës, parfois aussi sans anomalie radiologique.
- Bien que l'efficacité des traitements antituberculeux (tableau 8) correctement menés (si possible de façon supervisée) soit identique quel que soit le statut sérologique, la mortalité chez les patients infectés par le VIH est très supérieure. Cette mortalité peut atteindre 30 % des patients dans l'année suivant le début du traitement : elle est souvent associée à la survenue d'autres complications liées au déficit immunitaire.
- Les effets secondaires des antituberculeux sont accrus.
- L'extension de l'épidémie de tuberculose résistante aux antituberculeux de première ligne (MDR) voire de deuxième ligne (XDR) concerne particulièrement les patients infectés par le VIH.
- La survenue d'une tuberculose, quelque soit sa localisation, est une indication aux ARV qui doivent idéalement être débutés précocement, soit 15 jours après le début des antituberculeux lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 50/mm^3 et au plus tard à la fin de la période de quadrithérapie antituberculeuse dans les autres cas.
- La restauration immunitaire induite par les ARV peut entraîner un syndrome de restauration immunitaire paradoxale (IRIS) dont l'évolution est généralement favorable. Les IRIS sont caractérisés par une réaction inflammatoire clinique (fièvre, apparition ou évolution inflammatoire bruyante d'adénopathies souvent diffuses, majoration des symptômes et signes cliniques ayant conduit au diagnostic de tuberculose) et biologique (élévation de la vitesse de sédimentation, de la CRP, altération de la NFS) contemporaine (de quelques jours à quelques mois) de la mise en route du traitement par ARV (photo 6). Le diagnostic est en règle présomptif après avoir raisonnablement écarté une infection intercurrente, une inefficacité du traitement anti-tuberculeux due à une souche résistante ou des interactions médicamenteuses. Son incidence (10 à 60 % des cas) est lié à la sévérité du déficit immunitaire au moment de l'initiation des ARV. Son évolution est le plus souvent favorable, justifiant, en cas de manifestations sévères, une courte corticothérapie en maintenant les traitements anti-tuberculeux et antirétroviraux. Les formes neurologiques centrales peuvent engager le pronostic vital. C'est par un phénomène similaire que l'on explique la survenue d'infections opportunistes (particulièrement la cryptococcose ou des infections mineures dont les zonas) lors des premières semaines ou mois suivant l'initiation des ARV chez des patients asymptomatiques. Il est à noter que l'introduction du traitement anti-tuberculeux, indépendamment de tout traitement ARV, peut provoquer une réaction paradoxal comparable à l'IRIS, en majorant la symptomatologie de la lésion identifiée (pleurale, ganglionnaire) ou en révélant une localisation passée inaperçue (par exemple neurologique).

Photo 6. IRIS au cours d'une histoplasmose : augmentation rapide des adénopathies cervicales à l'induction du traitement ARV
(V. Rabier, Maladies Infectieuses, CHU d'Angers)

4.1.5. Manifestations pulmonaires

- Les pneumopathies communautaires, particulièrement à pneumocoque, sont très fréquentes (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »). Volontiers plus sévères que dans la population générale, elles sont une cause fréquente de décès. Celles-ci sont généralement révélées par des atteintes lobaires simples ou multiples. La pneumocystose doit systématiquement être évoquée devant une atteinte interstitielle chez des patients un taux de CD4 bas (photo 7).

Photo 7. Pneumocystose pulmonaire (CMIT)

- Le diagnostic étant difficile faute d'accès à des prélèvements pulmonaires (lavage bronchio-alvéolaire obtenu par fibroscopie bronchique), un traitement présomptif (cotrimoxazole à forte dose) doit être débuté devant une pneumopathie interstitielle et alvéolaire *a fortiori* si elle résiste à un traitement antibactérien usuel.
- Les pneumopathies interstitielles lymphoïdes, liées à une infiltration lymphocytaire T CD8+, sont d'évolution lente et relèvent d'un traitement antirétroviral.

4.1.6. Manifestations cutanées (hors maladie de Kaposi)

- Les manifestations cutanées sont très fréquentes.
- L'herpès cutané ou cutanéo-muqueux, volontiers chronique ou récidivant, prend parfois un aspect extensif, ulcérant et douloureux, principalement dans la région ano-génitale.
- Le zona, jusqu'alors rare dans les populations jeunes, est devenu courant depuis le début de l'épidémie de VIH. Survenant chez des patients peu ou non symptomatiques, il a une bonne valeur prédictive de l'infection par le VIH et est souvent extensif (photo 8). Une sérologie VIH doit d'ailleurs être systématiquement proposée à un patient supposé immunocompétent de moins de 50 ans présentant un zona.
- Le prurigo est également très courant. Il se manifeste par une éruption papuleuse disséminée prurigineuse (photo 9). C'est un mode de révélation fréquent du VIH en région tropicale. Les lésions sont principalement présentes sur les zones découvertes.
- Des prurits idiopathiques très invalidants sont également rencontrés.
- Citons également la dermite séborrhéique (photo 10), la gale, les molluscum contagiosum (photo 11) extensifs à distinguer des nodules cutanés de la cryptococcose (photo 12), de l'histoplasmose (photo 13) et de la talaromycose (photo 21), et des troubles des phanères (défrisement des cheveux qui deviennent fins, cassants et secs).
- Il ne semble pas y avoir de relation entre la lèpre et le VIH, bien que des données fassent état d'une tendance à l'évolution plus fréquente vers la forme multibacillaire lorsque l'immunodépression est évoluée.

Photo 8. Zona ophtalmique au cours du SIDA

Photo 9. Prurigo des membres inférieurs
(A. Mahé, Dermatologie, HCC Colmar)

Photo 10. Dermite séborrhéique du visage
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)

Photo 11. *Molluscum contagiosum* et lésions ombiliquées de cryptococcose cutanée

Photo 12. Lésions ombiliquées de cryptococcose cutanée

Photo 13. Histoplasmose cutanée au cours du SIDA

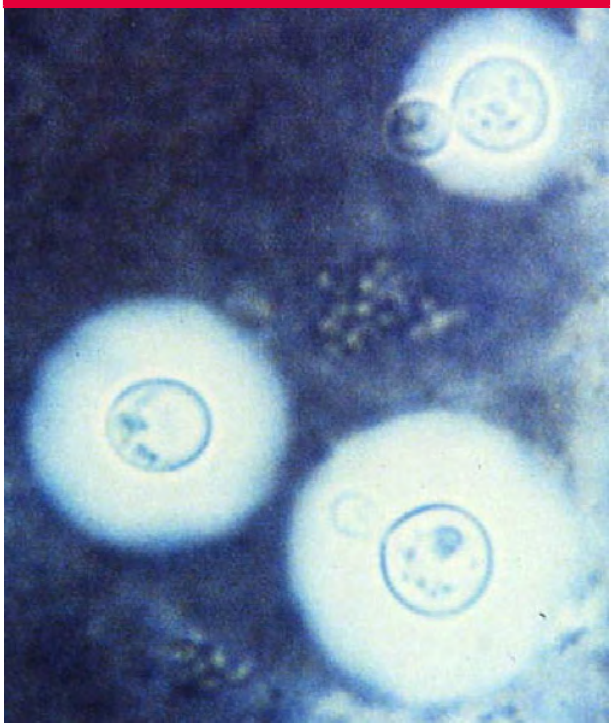
4.1.7. Manifestations neurologiques

- Les neuropathies périphériques sont fréquentes, liées au VIH lui-même, à l'exposition prolongée à des ARV tels que la stavudine et la didanosine et favorisées par les fréquentes carences nutritionnelles et vitaminiques. Elles sont volontiers douloureuses et invalidantes.
- La prévalence de la toxoplasmose cérébrale varie de 5 à 20 %, rendant compte des variations géographiques de séroprévalence de l'infection à *Toxoplasma gondii* et des difficultés diagnostiques (photo 14). En pratique, du fait d'un accès difficile à une imagerie, on doit considérer que toute atteinte encéphalique chez un patient VIH immunodéprimé est une toxoplasmose cérébrale jusqu'à preuve du contraire. Ainsi, un traitement présomptif par cotrimoxazole (4 cp à 800/160 mg x 3/j) doit être tenté dès lors qu'un patient présente de la fièvre associée à un syndrome neurologique focal et qu'une méningite à cryptocoques a pu être éliminée.

Photo 14. Toxoplasmose cérébrale
(tomodensitométrie)

- Les méningites à cryptocoques ont une prévalence très variable, qui va de 3 % en Côte d'Ivoire à 15 % en Afrique centrale et de l'Est. Cette infection est également fréquente en Asie du Sud-Est. La cryptococcose est une infection associée à une mortalité élevée dont le diagnostic clinique est difficile du fait de la fréquence des tableaux non spécifiques (fièvre et/ou céphalées persistantes sans syndrome méningé). À l'inverse, le diagnostic biologique est aisé grâce à la mise en évidence de spores de *Cryptococcus neoformans* par un test à l'encre de Chine sur le liquide céphalorachidien (LCR) (photo 15). Ainsi, la ponction lombaire doit être faite devant la moindre suspicion, même si une absence de cellulorachie ou de protéinorachie n'élimine pas le diagnostic et est même un facteur pronostique péjoratif. Les tests rapides de détection antigénique dans le sang et le LCR devraient être beaucoup plus largement utilisés. Le traitement doit être immédiatement débuté en milieu hospitalier et fait appel idéalement à l'amphotéricine B IV lorsque celle ci est disponible et que l'environnement médical en permet une surveillance biologique (troubles ioniques, insuffisance rénale). Les schémas proposés par l'OMS sont résumés dans le tableau 8 et comportent une phase d'induction de 15 jours suivie d'un traitement de maintenance puis une prévention secondaire par le fluconazole PO afin d'éviter les récidives tant que l'immunité reste insuffisante.

Photo 15. Cryptocoques dans le LCR
(encre de Chine)

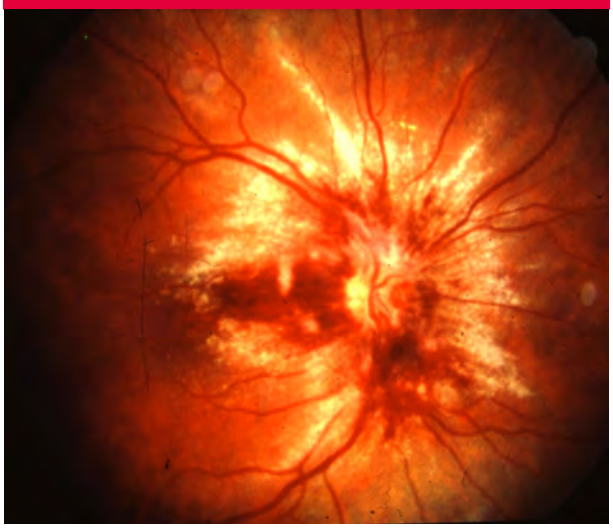


- Les méningites purulentes sont fréquentes et entachées d'une mortalité très supérieure (près de 50 % contre 15 % chez les patients non infectés par le VIH). Les méningites tuberculeuses sont certainement sous-estimées du fait de la difficulté diagnostique et du caractère aspécifique de la symptomatologie neuropsychiques.
- Les encéphalites liés directement au VIH sont observées à un stade avancé du déficit immunitaire. Les troubles cognitifs sont au premier plan d'une symptomatologie protéiforme. Le traitement antirétroviral est la seule prévention efficace de l'installation progressive d'une encéphalite liée au VIH (voir les chapitres « Méningites », « Méningo-encéphalites »).

4.1.8. Infections disséminées et autres infections

- Les bactériémies à pneumocoque ou à salmonelloses mineures et les infections urinaires sont fréquentes et peuvent survenir, pour ces dernières, en l'absence de signes digestifs. Elles ont un taux de mortalité élevé.
- Les infections à cytomégalovirus (photo 16) et à mycobactéries atypiques semblent plus rares que dans les pays industrialisés mais elles sont exceptionnellement recherchées.
- Il faut signaler la plus grande fréquence des infections ORL (otites et sinusites) et surtout des pyomyosites, principalement liées aux streptocoques et aux staphylocoques.
- L'histoplasmose disséminée à *Histoplasma capsultatum* var *capsulatum* est la première cause d'infection opportuniste en Guyane et est largement sous-estimée en Amérique latine et probablement aussi en Afrique subsaharienne. En Afrique l'histoplasmose à *H. duboisii* peut toucher plusieurs organes au cours de l'infection par le VIH. Le principal diagnostic différentiel de l'histoplasmose disséminée est la tuberculose.
- En Asie et tout particulièrement dans les régions du nord de la Thaïlande, des infections à *Talaromyces marneffei* revêtent une particulière gravité en raison de leur diffusion systémique ; la prévalence de la talaromycose (ex pénicilliose) peut atteindre 20 % (photo 21).

Photo 16. Rétinite à cytomégalovirus



4.1.9. Tumeurs

- À côté des néoplasies mentionnées au stade 4 OMS de l'infection par le VIH telles les lymphomes, la maladie de Kaposi et le cancer du col utérin, les autres cancers sont globalement d'incidence augmentée (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers »).
- Les lymphomes non Hodgkiniens sont peu rapportés en zone tropicale mais sont probablement sous-diagnostiqués (photo 17). Les lymphomes hodgkiniens semblent augmenter de fréquence.

Photo 17. Lymphome cérébral (IRM)

- La maladie de Kaposi propre au stade SIDA est cliniquement différente de la forme endémique avec un tableau caractéristique fait de lésions nodulaires, violacées ou hyperpigmentées, indolores (photos 18, 19 et 20). Elles sont volontiers multifocales et disséminées, souvent associées à une atteinte des muqueuses (digestive, génitale, conjonctivale) et son évolution est très agressive avec un risque d'atteinte viscérale notamment pulmonaire de très sombre pronostic. La forme œdémateuse, particulièrement au niveau des membres inférieurs, souvent sévère, semble plus spécifiquement africaine. Le lien étroit avec HHV-8 rend compte des variations géographiques de la prévalence de la maladie de Kaposi. Le traitement repose avant tout sur le traitement antirétroviral

qui permet dans les formes les moins avancées une régression parfois spectaculaire des lésions. Les formes sévères devraient bénéficier d'une chimiothérapie, souvent indisponible. Cependant, le traitement antirétroviral seul peut faire régresser certaines maladies de Kaposi non menaçantes.

- La coinfection papillomavirus et VIH augmente le risque de cancer du col chez la femme (voir le chapitre « Infections par les papillomavirus (HPV) »).
- Parmi les cancers ne définissant pas le SIDA, les tumeurs squameuses de la conjonctive ou les cancers du foie et du poumon semblent clairement associés au VIH. Les chimiothérapies étant actuellement très peu disponibles en zone tropicale, le pronostic est mauvais.

Photo 18. Maladie de Kaposi cutanée plane

Photo 19. Maladie de Kaposi cutanée nodulaire

Photo 20. Maladie de Kaposi de la muqueuse buccale

4.1.10. Autres manifestations

- Les infections sexuellement transmissibles, outre le fait qu'elles mènent obligatoirement lors de leur découverte à rechercher une infection par le VIH, sont volontiers extensives au cours du SIDA, en particulier les condylomes vénériens (voir le chapitre « Épidémiologie des IST »).
- Les anomalies rénales sont fréquentes chez les patients VIH en Afrique avec une prévalence des atteintes chroniques allant de 6 à 48 % selon les études ; elles semblent associées à une surmortalité. Les femmes semblent plus touchées. Les causes sont variées et parfois associées : à côté de l'HIVAN (HIV-associated nephropathy, néphropathie directement liée au VIH) la cause la plus fréquente, on trouve des glomérulopathies par infiltra-

tion de lymphocytes CD8, des atteintes médicamenteuses (AINS, cotrimoxazole, indinavir…), liées à la tuberculose ou aux infections urinaires répétées ainsi qu'à l'hypertension artérielle ou au diabète. En pratique, la surveillance de la fonction rénale reste difficile, faute d'indicateurs simples et fiables. Le ténofovir, même utilisé en première ligne, ne semble pas entraîner de complications notables à part les rares syndromes de Fanconi (tubulopathie proximale).

Photo 21. Talaromycose : nodules du visage

4.1.11. Impact de l'infection par le VIH sur les parasitoses tropicales

Paludisme

Le paludisme est une des premières causes de morbi-mortalité chez les patients VIH et ce d'autant que le déficit immunitaire est important. En zone de transmission stable du paludisme, les accès sont plus fréquents avec des parasitémies plus élevées. En zone de transmission instable, les accès sont plus sévères et les parasitémies plus fréquemment positives. Par ailleurs, la charge virale plasmatique VIH augmente au cours de l'épisode palustre. Cet impact a par ailleurs été spécifiquement démontré chez les femmes enceintes où la coinfection VIH-plasmodium est associée à une surmortalité postnatale justifiant ainsi de prescrire du cotrimoxazole ou un traitement préventif intermittent à 3 reprises au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse (voir le chapitre « Paludisme »). Il est à noter que le test rapide d'orientation diagnostic du VIH peut être faussement positif lors d'un accès palustre.

Leishmaniose viscérale

La fréquence de la leishmaniose viscérale est augmentée au cours de l'infection à VIH. Les présentations cliniques atypiques (hépato-splénomégalie dans 50 % des cas seulement) ou ses localisations inhabituelles et la fréquente négativité de la sérologie rendent son diagnostic plus difficile. La réponse au traitement est moins bonne et les rechutes sont très fréquentes si un traitement par ARV n'est pas initié (voir le chapitre « Leishmanioses »).

Trypanosomoses

Des formes plus sévères de maladie de Chagas (trypanosomose américaine), interprétées comme des réactivations d'infection latente (avec parasitémie élevée) et non comme des manifestations chroniques (où la parasitémie est très faible), ont été observées chez des patients immunodéprimés avec notamment des méningo-encéphalites mortelles ou des myocardites, suggérant que *Trypanosoma cruzi* puisse se comporter comme un agent opportuniste (voir le chapitre « Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas »).

Schistosomoses et autres helminthoses

L'incidence et les manifestations cliniques des schistosomoses et des autres helminthoses sont peu influencées par le VIH même si des interactions à type d'augmentation de la réplication du VIH ont été décrites.

Tableau 8. Traitements curatifs et d'entretien des infections opportunistes			
Agents	**Traitement (dose quotidienne)**	**Alternative (dose quotidienne)**	**Prophylaxie secondaire (arrêt si CD4 > 200 - 250 depuis 6 mois)**
Parasites			
Pneumocystis jiroveci	Triméthoprime-sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg maxi 6 cp/j *per os* ou 4 amp x 3 IV pendant 21 jours	Pentamidine (2 à 3 mg/kg) IV Pentamidine aérosol (300 mg) Atovaquone (750 mg x 2) (forme non sévère)	Cotrimoxazole ou pentamidine aérosol (300 mg/mois) ou atovaquone (750 mg x 2)
Toxoplasma gondii	Pyriméthamine (100 mg J1 puis 50 mg) + sulfadiazine (4 g) ou Trimethoprime-sulfamethoxazole 15/75 mg/kg maxi 4 cp/j *per os* ou 4 amp x 2 ou 3 amp x 3 IV + acide folinique (25 mg) pendant 4 à 6 semaines	Pyriméthamine (50 mg) + clindamycine (2,4 à 3,6 g) + acide folinique (25 mg) Pyriméthamine (50 mg) + atovaquone (1 500 mg x 2) + acide folinique (25 mg)	Pyriméthamine (25 mg/j) + sulfadiazine (2 g/j) + acide folinique (50 mg/sem) Pyriméthamine (25 mg/j) + clindamycine (1,2 g/j) + acide folinique (50 mg/sem) Cotrimoxazole 800/160/j
Isospora belli	Triméthoprime (7 mg/kg) + sulfaméthoxazole (2 à 4 cp/j) pendant 14 jours	Ciprofloxacine (500 mg x 2)	Cotrimoxazole (800/160 mg/j)
Crypto-sporidies	Nitazoxanide (500 mg - 1 g x 2), efficacité douteuse et disponibilité très restreinte		
Microsporidies *E. intestinalis* *E. bieneusii*	Albendazole (400 mg x 2) Fumagilline (20 mg x 3), disponibilité très restreinte	Métronidazole (1 200 mg/j)	
Champignons			
Cryptococcus neoformans	Amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg), IV + [flucytosine (100 mg/kg) ou fluconazole 800 mg/j] pendant 15 j Ponctions lombaires de décharge itératives si besoin puis fluconazole 400-800 mg/j pendant 8 semaines	Fluconazole (1200 mg/j) IV puis/ou *per os* pendant 2 semaines puis 800 mg/j pendant 8 semaines	Fluconazole (200-400 mg/j)
Candida sp. (oropharynx)	Amphotéricine B (locale), nystatine (locale) 7 jours	Fluconazole (50-100 mg) *per os*	
Candida sp. (œsophage)	Fluconazole (100 à 200 mg) *per os* 14 jours	Itraconazole (400 mg)	

Tableau 8. Traitements curatifs et d'entretien des infections opportunistes			
Agents	**Traitement (dose quotidienne)**	**Alternative (dose quotidienne)**	**Prophylaxie secondaire (arrêt si CD4 > 200 - 250 depuis 6 mois)**
Histoplasmose *formes sévères à modérées* *formes non sévères*	Amphotéricine B, liposomale (Ambisome® 3 mg/kg/j) Amphotéricine B, non liposomale (Funigizone® 0,7 à 1 mg/kg/j) Itraconazole solution à jeun 200 mg x 3/j pendant 3 j puis 200 mg x 2/j pendant au moins 1 an	Itraconazole solution à jeun 200 mg x 3/j pendant 3 j puis 200 mg x 2/j pendant au moins 1 an	Itraconazole à 200 mg/j
Coccidioïdo-mycose *formes pulmonaires non compliquées* *atteintes pulmonaires diffuses*	Fluconazole 400 mg/j Amphotéricine B liposomale (Ambisome® 3 mg/kg/j)	Itraconazole à 200 mg x 2/j ou posaconazole à 400 mg x 2/j	Fluconazole 200 mg/j ou itraconazole à 200 mg/j jusqu'à ce que les CD4 soient > 250/mm^3 Itraconazole à 200 mg x 2/j jusqu'a ce que les Cd4 soient > 250/mm^3
Talaromycose (ex pénicilliose)	Amphotéricine B liposomale (Ambisome® 3 mg/kg/j) Amphotéricine B, non liposomale (Funigizone® 0,7 à 1 mg/kg/j)	Itraconazole 200 mg 2 x/j pendant 10 semaines	Itraconazole à 200 mg/j jusqu'à ce que les CD4 soient > 250/mm^3
Bactéries			
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazide (3-5 mg/kg) + rifampicine (10 mg/kg) + pyrazinamide (20 mg/kg) + éthambutol (15 mg/kg) pendant 2 mois puis INH Rifampicine pendant 4 mois (tuberculose pulmonaire), durée prolongée si extra pulmonaire	Rifabutine (300 mg) Moxifloxacine (400 mg) ou Ciprofloxacine (500 mg x 2/j) Amikacine IM : 15 à 20 mg/kg de poids corporel	
Mycobacterium avium intra cellulare (MAC)	Clarithromycine (1 à 1,5 g) + éthambutol (15 mg/kg) + rifabutine (300 à 450 mg)	Amikacine 10 mg/kg Ciprofloxacine (1,5 g) Azithromycine	
Salmonelles mineures	Quinolones *per os* ou C3G IV	Selon antibiogramme	

Tableau 8. Traitements curatifs et d'entretien des infections opportunistes			
Agents	**Traitement (dose quotidienne)**	**Alternative (dose quotidienne)**	**Prophylaxie secondaire (arrêt si CD4 > 200 - 250 depuis 6 mois)**
Virus			
CMV	Ganciclovir IV (10 mg/kg ; 3 semaines) Disponibilité très restreinte	Cidofovir (5 mg/kg/sem x 2 semaines, puis 5 mg/kg/2 semaines) Foscarnet IV (180 mg/kg durant 3 semines) Valganciclovir (1 800 mg) *per os* durant 3 semaines si IV impossible. Disponibilité très restreinte	Valganciclovir (900 mg x 1/j *per os*) Foscarnet (120 mg/kg/j) Disponibilité très restreinte
HSV	Aciclovir (10 mg/kg x 3 h IV) Valaciclovir (1 g x 2)	Foscarnet ou cidofovir (souches aciclovir-R) Disponibilité très restreinte	Valaciclovir (1 g/j)
VZV	Aciclovir IV (10 mg/kg x 3) Valaciclovir (1 g x 3)		

4.2. Prévention des complications infectieuses liées au VIH

4.2.1. Cotrimoxazole

- L'OMS recommande la prescription de cotrimoxazole (800/400 mg PO, une fois par jour) chez les patients dont les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 350/mm^3 ou aux stades cliniques OMS 3 et 4 (en l'absence de mesure possible des CD4, extension au stade clinique 2). Elle recommande aussi cette prophylaxie quelque soit le niveau de CD4 dans les zones à prévalence élevée de paludisme ou d'infections infections bactériennes graves. Une réduction significative de l'incidence des complications infectieuses liées au VIH a été démontrée par plusieurs études randomisées. En outre, une réduction de la mortalité a également été montrée chez les patients qui ne recevaient pas de traitement antirétroviral. L'impact favorable du cotrimoxazole a été prouvé sur les infections bactériennes pulmonaires et digestives, sur le paludisme, la pneumocystose et la toxoplasmose et sur certaines parasitoses digestives. Le bénéfice obtenu n'a pas été obéré par le risque de sélection de pathogènes résistants.
- La plupart des recommandations nationales, tenant compte de l'épidémiologie particulière des complications infectieuses accessibles à cette prévention simple, peu coûteuse et bien tolérée, reprennent à leur compte cette indication définie par l'OMS même si le seuil de lymphocytes CD4 au dessous duquel doit être entreprise la chimioprophylaxie varie entre 200 et 350/mm^3 selon les pays.
- Le cotrimoxazole doit également être prescrit au cours de la grossesse, a fortiori si le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm^3 d'autant qu'il permet de prévenir les accès palustres en zone d'endémie (de préférence au traitement préventif intermittent) ainsi que les autres infections mentionnées ci dessus.

4.2.2. Prévention de la tuberculose

Malgré de nombreux essais favorables sur le court terme de divers schémas prophylactiques de la tuberculose, les chimioprophylaxies ne sont en général ni préconisées dans les recommandations nationales ni prescrites. En revanche, il est très important de dépister précocement la tuberculose dont l'expression clinique peut être trompeuse et sur l'intérêt majeur du traitement par ARV pour diminuer l'incidence des tuberculoses. Néanmoins, l'OMS recommande que les adultes et les adolescents vivant avec le VIH sans argument pour une tuberculose active reçoivent un traitement préventif contre la tuberculose. Le traitement doit également être administré aux personnes recevant des ARV, aux femmes enceintes et à celles qui ont déjà été traitées pour la tuberculose, quel que soit le degré d'immunosuppression et même si le test d'infection tuberculeuse latente (ITL) n'est pas disponible.

Les options suivantes sont recommandées pour le traitement de l'ITL, quel que soit le statut VIH : six ou neuf mois d'isoniazide quotidien, ou un régime de trois mois de rifapentine hebdomadaire plus isoniazide, ou un régime de trois mois d'isoniazide quotidien plus rifampicine.

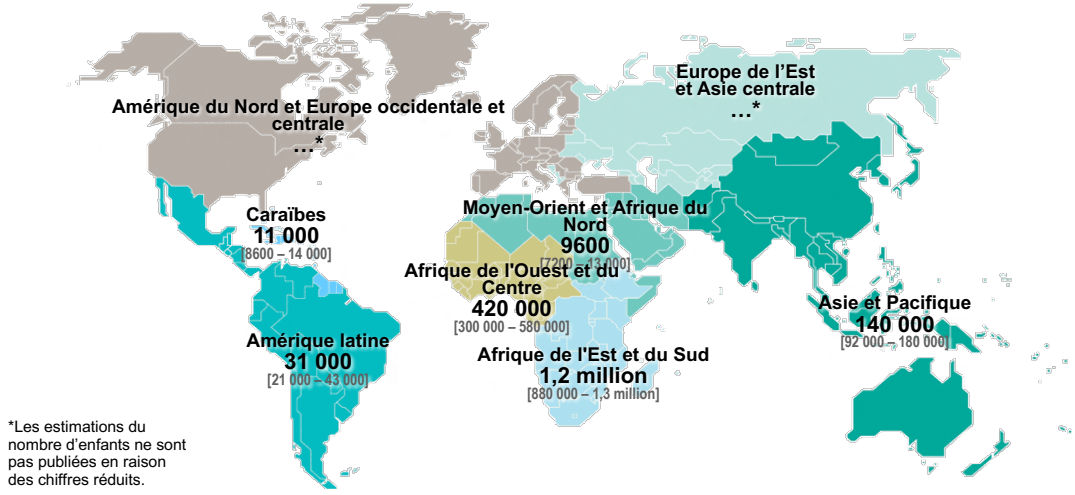
4.2.3. Prévention des mycoses profondes

A l'instar de la tuberculose et même si de rares essais randomisés ont suggéré l'intérêt des dérivés azolés pour réduire l'incidence des cryptococcoses et des talaromycoses dans les zones de fortes endémies, le fluconazole n'est pas prescrit en prévention primaire.

5. Infection par le VIH et SIDA chez l'enfant

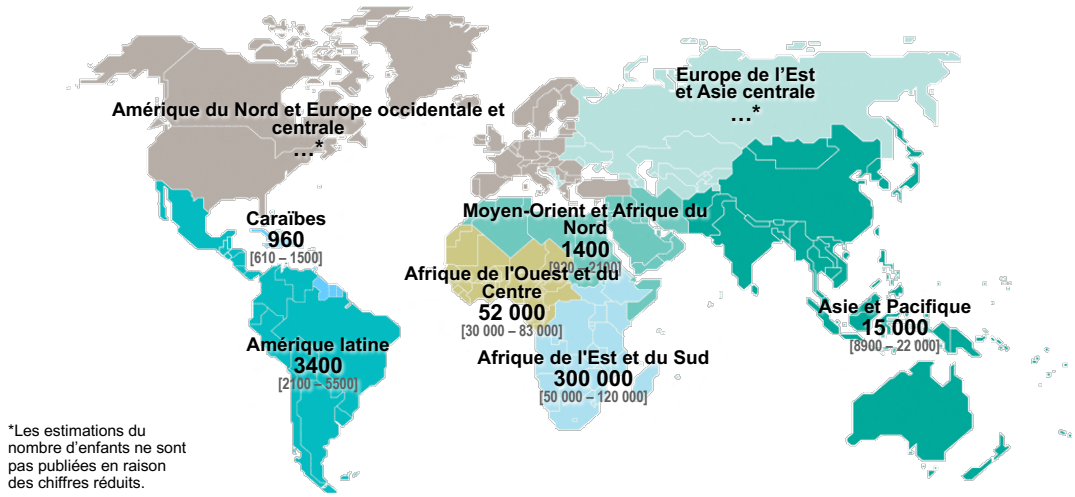
5.1. Épidémiologie (figure 7, 8, 9 et tableau 9)

Figure 7. Estimation du nombre d'enfants (< 15 ans) vivant avec le VIH - 2019



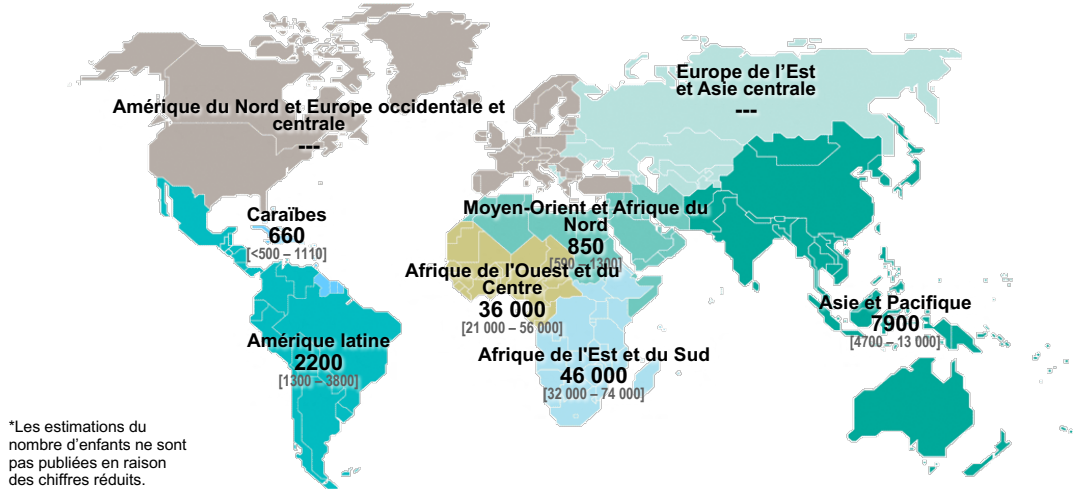
Total : 1,8 million [1,3 million – 2,2 millions]

Figure 8. Estimation du nombre d'enfants (< 15 ans) nouvellement infectés par le VIH - 2019



Total : 150 000 [94 000 – 240 000]

Figure 9. Estimation du nombre de décès d'enfants (< 15 ans) liés au SIDA - 2019



Total : 95 000 [61 000 – 150 000]

Tableau 9. Estimation mondiale du VIH/SIDA pour les enfants (< 15 ans) - 2019		
Enfants vivant avec le VIH	**1,8 million**	[1,3 million - 2,2 millions]
Nouvelles infections à VIH en 2019	**150 000**	[94 000 - 240 000]
Décès liés au SIDA en 2019	**95 000**	[61 000 - 150 000]

5.2. Transmission

L'infection de l'enfant se fait essentiellement par la transmission mère-enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou en post natal, par l'allaitement. La gravité de la maladie et la CV élevée chez la mère augmentent le risque de transmission qui est de 30 à 40 % en l'absence de mesures prophylactiques. L'administration bien conduite d'ARV à la mère pendant la grossesse réduit considérablement ce taux de transmission (voir le paragraphe 9.4. « PTME »). La quasi-totalité des cas d'infection pourrait être évitée si l'on pratiquait à temps des interventions pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant. Les autres modes de transmission (sexuelle, post-transfusion ou par usage de matériels souillés) sont rares chez l'enfant.

5.3. Physiopathologie. Histoire naturelle

- Chez l'enfant, le système immunitaire est immature et affaibli par le VIH, l'évolution de la maladie est plus rapide. La majorité des enfants infectés en période périnatale vont, sans interventions, développer à leur 6e mois des symptômes liés au virus.
- L'évolution se fait principalement sous 3 formes :
  - forme précoce et sévère, encore appelée celle des progresseurs rapides, caractérisée par l'apparition en 3 à 15 mois d'un déficit immunitaire sévère et d'une encéphalopathie. Elle concerne environ 15 % des enfants. La contamination se fait *in utero*. Le décès survient dans 20 à 30 % des cas avant l'âge d'un an ;
  - forme lentement évolutive, correspondant aux progresseurs intermédiaires, par contamination *per* ou *post partum* concernant 50 à 60 % des enfants. Le délai d'apparition de la maladie est de 2 à 10 ans avec des infections fréquentes et souvent une parotidite ;
  - forme des progresseurs lents concernant 5 à 25 % des enfants. Les symptômes apparaissent au delà de l'âge de 8 ans.

Le risque cumulatif d'apparition d'un événement SIDA est de 3 à 4 % par an en dehors de tout traitement.

La généralisation des ARV a considérablement diminué la mortalité et la morbidité des enfants infectés.

Les besoins immédiats sont les suivants :
- un traitement instauré (très) précocement ;
- des progrès dans le développement des ARV (galéniques, tolérance…) ;
- un soutien des enfants/familles (vulnérabilité, échecs thérapeutiques…).

5.4. Clinique

Elle est basée sur des classifications du fait de multiples manifestations de la maladie chez l'enfant. Les classifications définissent le stade évolutif, le pronostic de la maladie et guident une initiation précoce du traitement. La classification OMS 2006 révisée est actuellement la plus utilisée (tableau 10) et comprend 4 stades cliniques selon la gravité et le pronostic de la maladie.

Tableau 10. Classification clinique de l'infection à VIH chez l'enfant
Stade clinique 1 Asymptomatique Adénopathies généralisées persistantes
Stade clinique 2 Hépato-splénomégalie persistante inexpliquée Prurigo Verrues vulgaires extensives *Molluscum contagiosum* extensif Onyxis fongique Ulcération(s) orale(s) récurrentes(s) Parotidomégalie persistante inexpliquée Érythème gingival linéaire Zona Infections des voies aériennes supérieures récurrentes
Stade clinique 3 Malnutrition modérée inexpliquée Diarrhée persistante inexpliquée Fièvre persistante inexpliquée Candidose oro-pharyngée après 6 à 8 semaines de vie Leucoplasie chevelue orale Gingivostomatite ulcéro-nécrosante aiguë ou périodontite uléro-nécrosante aiguë Tuberculose monoganglionnaire Tuberculose pulmonaire isolée Pneumonie bactérienne (à pyogène) sévère récurrente Pneumopathie interstitielle lymphoïde symptomatique Broncho-pneumopathie chronique du VIH dont bronchectasies Anémie (< 8 g/dL), neutropénie (< 500/µL), thrombopénie (< 50 000/µL) chroniques

Tableau 10. Classification clinique de l'infection à VIH chez l'enfant
Stade clinique 4
Malnutrition sévère, retard de croissance statural ou pondéral sévère ne répondant pas à une prise en charge standard
Pneumocystose pulmonaire
Infection bactérienne sévère récurrente comme empyème, pyomyosite, ostéite ou ostéo-arthrite, méningite, à l'exclusion de la pneumonie
Infection à *H. simplex* chronique oro-labiale ou cutanée > 1 mois ou viscérale
Candidose œsophagienne ou trachéo-bronchique ou pulmonaire
Tuberculose extra pulmonaire ou disséminée
Maladie de Kaposi
Rétinite à CMV ou toute autre atteinte viscérale survenant après l'âge de 1 mois
Toxoplasmose cérébrale survenant après l'âge de 1 mois
Cryptococcose extra pulmonaire dont méningée
Encéphalopathie du VIH
Mycose profonde disséminée (coccidioïdomycose, histoplasmose, talaromycose)
Infection disséminée à mycobactéries atypiques
Cryptosporidiose chronique
Isosporose chronique
Lymphome cérébral B non hodgkinien
Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
Néphropathie du VIH symptomatique, cardiomyopathie du VIH symptomatique

5.4.1. Nourrisson de moins de 18 mois

- Le diagnostic peut être suspecté lors du suivi de l'enfant né de mère séropositive devant un retard de croissance staturo-pondéral, un retard des acquisitions psychomotrices, des épisodes diarrhéiques fréquents ou prolongés, des infections bactériennes à répétition, broncho-pulmonaires ou de la sphère ORL et des adénopathies généralisées (photos 22 et 23).

Photo 22. Enfant atteint par le VIH-SIDA

Photo 23. Adénopathies cervicales au cours du VIH-SIDA de l'enfant

- Des retards dans l'acquisition des étapes normales du développement ou la perte de compétences préalablement acquises peuvent être les premiers signes d'une encéphalopathie liée au VIH qui évolue progressivement vers une régression mentale. Quelle que soit la symptomatologie, le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du virus par PCR plasmatique.
- En l'absence de virologie, un diagnostic présomptif d'infection sévère peut être évoqué en présence d'une sérologie positive associé à :

- un des signes du stade 4 de l'OMS : pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, méningite à cryptocoque, malnutrition sévère, sarcome de Kaposi, tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire disséminée ;
- ou à au moins deux des signes suivants : candidose oro-phanryngée, infection bactérienne sévère, pneumonie sévère.

• D'autres critères comme le décès maternel lié au VIH, un stade 4 chez la mère à l'accouchement, un taux de CD4 < 20 % chez l'enfant (tableau 11) sont aussi fortement évocateurs.

Tableau 11. Classification immunologique du déficit associé au VIH chez l'enfant (OMS 2008)

Immunodéficience associée au VIH	Taux de CD4 en fonction de l'âge (% ou nombre absolu/mm³)			
	< 11 mois (%)	12-35 mois (%)	36-59 mois (%)	> 5 ans (mm³)
Absence de déficit immunitaire	> 35	> 30	> 25	> 500
Déficit modéré	30-35	25-30	20-25	350-499
Déficit avancé	25-30	20-25	15-20	200-349
Déficit sévère	< 25	< 20	< 15	< 200

5.4.2. Enfants de plus de 18 mois

• La découverte peut être fortuite lors d'un dépistage (fratrie d'enfant infecté, mère dépistée positive).

• Les signes cliniques sont observés en cas de déficit immunitaire, correspondant surtout à des infections respiratoires. Les atteintes hématologiques sont fréquentes, à type de cytopénies auto-immunes à moelle riche portant sur les plaquettes et les polynucléaires. Le sarcome de Kaposi cutanéomuqueux est rare chez l'enfant de même que les atteintes viscérales.

• Le diagnostic de certitude est établi sur la base de 2 tests sérologiques positifs, tout comme chez l'adulte.

5.5. Diagnostic de l'infection à VIH chez l'enfant

• Le diagnostic se fait chez le nourrisson de mère séropositive et chez l'enfant présentant des signes évocateurs d'infection à VIH.

• Le nourrisson de mère séropositive peut être porteur des anticorps maternels jusqu'à l'âge de 18 mois ; le diagnostic est fait par la détection du virus soit par la PCR ADN à partir des cellules sanguines, soit par l'ARN VIH plasmatique ou charge virale. Ces 2 techniques sont équivalentes en termes de sensibilité en l'absence de traitement préventif. Le prélèvement peut être fait sur papier buvard (Dried Blood Spot DBS), rendant la technique plus accessible à tous les centres.

• Pour l'interprétation des tests, idéalement il faut 2 tests positifs pour affirmer le diagnostic et 2 tests négatifs pour exclure l'infection mais pour les pays à ressources limités, l'OMS recommande actuellement un seul test positif à partir de 6 semaines pour affirmer le diagnostic. Une PCR positive à la naissance traduit une infection *in utero*.

• Pour les nourrissons allaités au sein, la PCR est réalisée 2 à 3 mois après l'arrêt de l'allaitement. Pour les nourrissons exposés âgés de 9 à 18 mois, la PCR n'est réalisée que si la sérologie est positive. Chez l'enfant de plus de 18 mois, les techniques sérologiques sont utilisées selon les mêmes modalités que chez l'adulte.

• En pratique :
- pour les nourrissons de moins de 18 mois : 1 ou 2 PCR à partir de l'âge de 6 semaines selon les recommandations nationales ;
- pour les enfants de 9 à 18 mois : faire d'abord la sérologie et ensuite la PCR si la sérologie est positive ;
- pour les enfants de 18 mois et plus : 2 sérologies selon le protocole national.

5.6. Infections opportunistes chez l'enfant

Elles présentent des particularités cliniques et thérapeutiques par rapport à l'adulte (tableau 12). Aux infections habituelles de l'enfant en milieu tropical comme les infections respiratoires, les diarrhées, le paludisme, les maladies évitables par la vaccination, aggravées par la malnutrition (voir le chapitre « PCIME ») se surajoutent des infec-

tions graves et fréquentes au cours de l'infection par le VIH comme les pneumonies, à l'origine de la majorité des causes de décès.

Tableau 12. Infections opportunistes au cours du VIH-SIDA chez l'enfant

Maladie	Micro-organisme	Symptômes	Diagnostic	Traitement	Prévention
Pneumonie bactérienne	Pneumocoque, *Haemophilus*, klebsielles, entérocoque, staphylocoque	Fièvre, toux, respiration rapide, râles pulmonaires	Clinique	- Amoxicilline 100 mg/kg/j en 3 prises PO ou IV OU amoxicilline/acide clavulanique 100/12,5 mg/kg/j en 3 prises IV ou PO - Si allergie : macrolide En cas d'infections sévères : ceftriaxone 50 mg/kg/j en IV en 1 fois Durée : 7-10 jours	Vaccination
Pneumonie virale	VRS, rougeole, adénovirus, CMV	Fièvre, toux, détresse respiratoire	Clinique	Acyclovir	Immuno-globulines Vaccination rougeole
Salmonelloses non typhiques	*Salmonella* sp	Diarrhée fébrile, septicémies	Coproculture, Hémocultures	Ceftriaxone 50 mg/kg/j IV Quinolones Durée traitement = 7-10 jours	Cotrimoxazole
Pneumocystose	*Pneumocystis jiroveci*	Détresse respiratoire, fièvre, toux sèche, pas de foyer à la radio pulmonaire, échec antibiotique	Radiographie du thorax Examen direct du crachat coloré au Giemsa LBA	Oxygénothérapie paracétamol 15 mg/kg/prise x 4/j Cotrimoxazole PO 80-100 mg/kg/j 21 jours Formes cyanogènes très sévères : prednisone PO 2 mg/kg/j ou dexaméthasone : 4 mg/kg/j IM/PO Durée du traitement : 5-7 jours	Cotrimoxazole
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*	Notion de contage, toux chronique, amaigrissement, fièvre Examen : signes pulmonaires adenopathies	BK rare IDR, Radio thorax	Selon protocole national	Vaccination par le BCG
Infection à CMV		Rétinite +++, encéphalite, névrite	LCR, PCR TDM IRM	Gancyclovir 10 mg/kg/j IV pendant 2 à 3 semaines Si rétinite : foscarnet IV 180 mg/kg/jour x 2-3 semaines	
Infection à cryptocoque	*Cryptococcus neoformans*	Fièvre, céphalées, épilepsie, syndrome méningé	Examen du LCR à l'encre de Chine, sérologie TDM ± IRM	Traitement d'attaque : Amphotéricine B 0,5-1 mg/kg/j en perfusion IV pendant 2 semaines ou fluconazole 7-10 mg/kg/jour en 1 prise PO Traitement d'entretien : 1/2 dose de fluconazole	

Tableau 12. Infections opportunistes au cours du VIH-SIDA chez l'enfant					
Maladie	**Micro-organisme**	**Symptômes**	**Diagnostic**	**Traitement**	**Prévention**
Toxoplas-mose	*Toxoplasma gondii*	Fièvre, céphalées, asthénie, troubles du comporte-ment, confusion mentale coma . Signes évocateurs : fièvre, déficit neurologique localisé ± convulsions	Sérologie, TDM ± IRM	Pyriméthamine 1 mg/kg/j + sulfadiazine 50 mg/kg/12 heures PO + acide folinique : 5-20 mg 3 fois/semaine PO Durée du traitement : 6-8 semaines	Cotri-moxazole
Candidose digestives	Surtout *Candida albicans*	Difficultés ou douleur à la déglutition, salivation, vomissements, douleur abdominale	Clinique et fibroscopie	Amphotéricine B 50 mg/kg/j en 3 prises PO Fluconazole 3-6 mg/kg/j en 1 prise PO Durée du traitement : 10-15 jours	

6. Traitement antirétroviral des adultes et des enfants

L'accès pérenne aux traitement antirétroviraux et leur efficacité sur le contrôle de la charge virale entrainant une restauration immunitaire de qualité a modifié considérablement le pronostic individuel de l'infection à VIH mais également la transmissibilité et donc l'épidémiologie de l'infection. Les nouveaux traitements combinés, plus simples et mieux tolérés, sont la règle et utilisent actuellement soit un inhibiteur de l'intégrase (II) et soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) soit un inhibiteur de protéase (IP) associé à deux analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

6.1. Introduction

La grande majorité des progrès concernant la prise en charge de l'infection à VIH sont liés à l'utilisation des molécules antirétrovirales et à leur efficacité sur le contrôle de la réplication virale avec le corollaire de la restauration immunitaire et de la protection des personnes infectées (voir le chapitre « Antirétroviraux »).

Il faut néanmoins rappeler que leur efficacité ne permet pas l'éradication virale et donc la guérison totale.

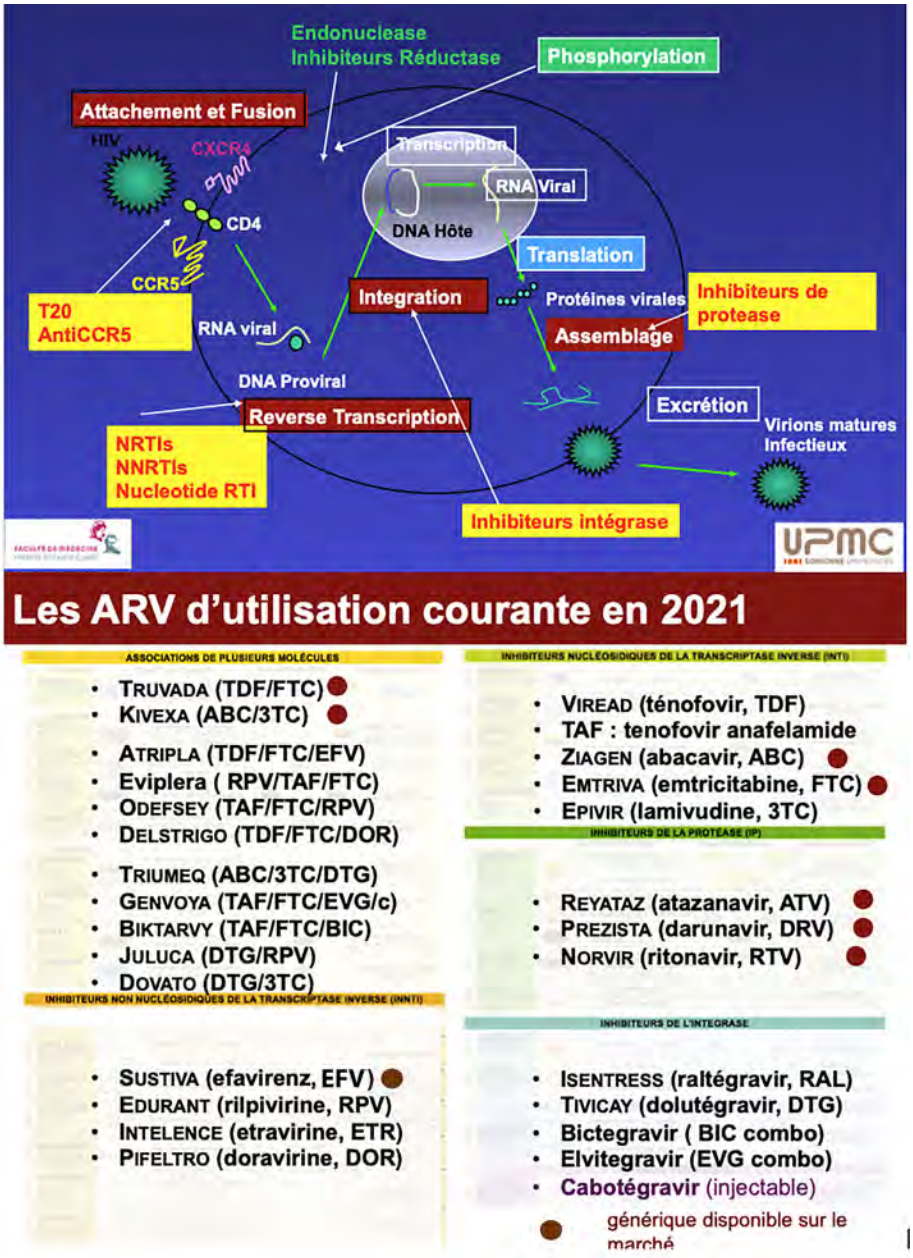
Ils sont utilisés en prévention (PREP) et protection de la transmission (effet altruiste, cf. PTME) et en traitement (bénéfice individuel = rémission clinique) ainsi qu'en traitement préventif post exposition (PPE).

Le principe est celui du blocage du cycle de réplication virale en inhibant les enzymes impliquées à chaque étape de ce cycle cellulaire (lymphocytes CD4) (figure 10). Attachement, fusion, entrée, transcription ARN/ADN (transcriptase inverse), intégration ADN (intégrase), assemblage (protéase) et pour les plus récentes, translocation et maturation virale sont les cibles des ARV. Depuis 1986, de nouvelles molécules correspondant à ces cibles sont développées avec une évolution vers la simplicité de prise, la puissance, la moindre toxicité. De très nombreuses stratégies sont maintenant possibles suivant les combinaisons proposées utilisant les synergies d'action. Trithérapies, bithérapies et bientôt traitements intermittents ou injectables retard utilisant les nano-particules sont disponibles ou en cours d'évaluation. Il existe actuellement des combinaisons de molécules en comprimés uniques permettant d'améliorer la simplicité d'utilisation et donc l'observance qui est indispensable à une efficacité pérenne. En effet, aussi important que soit l'effet de blocage de la réplication, l'insuffisance de concentration sanguine ou l'interruption thérapeutique entraine une perte d'efficacité ou la sélection de souches virales résistantes qui conduit à la reprise de la réplication active et de ses effets délétères sur le contrôle du virus avec, à nouveau, une situation à risque de transmission et d'atteinte virale avec immunosuppression et pathologies associées. Il est donc important d'accompagner les patients sous traitement et d'éviter les ruptures ou l'insuffisances thérapeutiques liées à la mauvaise **adhésion**, à une mauvaise **compréhension**, aux **ruptures de stock**, aux interactions médicamenteuses (rifampicine…), aux **intolérances** médicamenteuses et à la **toxicité** des traitements.

L'évaluation d'un traitement doit comporter une analyse de la tolérance, de la toxicité, de l'observance et de l'efficacité des traitements évaluée directement par la CV plasmatique VIH et indirectement par le taux de lymphocytes CD4 circulants.

L'OMS recommande depuis 2021, sauf nécessité, d'espacer les visites de surveillance à 3 mois pour alléger le suivi et la surveillance nécessaires sur la base d'études ne montrant pas de bénéfice à moyen terme des visites mensuelles imposées par de nombreux programmes.

Figure 10. Cycle de réplication du VIH et familles d'ARV



6.2. Recommandations première ligne et deuxième ligne OMS Juillet 2019

Les recommandations internationales (OMS) tiennent compte de paramètre d'efficacité mais également de disponibilité, de coût et de tolérance/toxicité dans chaque pays et programme national concerné (PNLS) (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels »).

6.2.1. Pour la première ligne de traitement

Depuis 2019, l'OMS recommande (tableau 13) :

1. Le **dolutegravir (II)** associé à **2 INTI** est le premier choix ;
2. **L'efavirenz 400 mg + 2 INTI** est une alternative possible au dolutegravir ;
3. **Pour les jeunes et enfants de moins de 6 ans : le raltegravir + 2 INTI est préféré**.

Le dolutegravir est recommandé car c'est un II puissant, qui permet de contrôler une infection à virus résistant aux INNTI (résistance primaire fréquente) et pour lequel le sur risque d'anomalie de fermeture du tube neural pour les enfants nés de mère traitée est considéré comme moindre que le bénéfice. Par ailleurs, il est bon marché par rapport aux IP. En cas de traitement concomitant pour une tuberculose, la dose de 50 mg de dolutegravir doit être doublée. Le dolutegravir est actif sur VIH2 et présente peu d'interactions médicamenteuses. Une formulation pour les enfants de moins de 6 ans est disponible depuis 2021.

6.2.2. Pour la deuxième ligne de traitement (tableau 13)

1. Si le traitement de première ligne ne contient pas d'II : le **dolutegravir** associé à **2 INTI optimisés** (c'est à dire avec **abacavir** ou **zidovudine** si le premier traitement contenait du ténofovir **ou avec ténofovir** si il contenait retrovir ou abacavir) associés à la lamivudine.
2. Si le traitement de première ligne contenait un II : un **IP boosté** associé à **2 INTI optimisés** sera choisi.

Tableau 13. Schémas thérapeutiques préférés et alternatifs de première intention

Population	Traitement de 1re ligne	Alternative à la 1re ligne	Situations particulières
Adultes et adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG[a,b]	TDF + 3TC + EFV 400 mg[b]	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg[b] AZT + 3TC + EFV 600 mg[b] TDF + 3TC (ou FTC) + PI/r[b] TDF + 3TC (ou FTC) + RAL TDFc + 3TC (ou FTC) ABC + 3TC + DTG[a] TDF + 3TC (ou FTC) + PI/r[b]
Enfants	ABC + 3TC + DTG[d]	ABC + 3TC + LPV/r TAF[e] + 3TC (or FTC) DTG	ABC + 3TC + EFV (ou NVP) ABC + 3TC + RAL AZT + 3TC + EFV[g] (ou NVP) AZT + 3TC + LPV/r (ou RAL) AZT + 3TC + LPV/r[i]
Nouveaux-nés	AZT (or ABC) + 3TC + RAL[h]	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r[i]

3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; AZT : zidovudine ; DTG : dolutegravir ; EFV : efavirenz ; FTC : emtricitabine ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; NVP : neviparine ; PI/r : protease inhibitor boosted with ritonavir ; RAL : raltegravir ; TAF : tenofovir alafenamide ; TDF : tenofovir disoproxil fumarate.

a Effective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

b EFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10 % or higher. DTG based ART is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.

c TAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

d For age and weight groups with approved DTG dosing.

e RAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

f For age and weight groups with approved TAF dosing.

g EFV should not be used for children younger than three years of age.

h Neonates starting ART with an RAL-based regimen should transition to an LPV/r solid formulation as soos as possible.

i LPV/r syrup or granules can be used if starting after two weeks of age.

6.3. Problématique de l'accessibilité au traitement par ARV

6.3.1. Historique

- L'accès aux combinaisons thérapeutiques antirétrovirales efficaces a débuté dans les pays à revenus intermédiaires ou faibles à la fin des années 1990. Ainsi de 1998 à 2001, les initiatives d'accès aux ARV soutenues soit par l'ONUDISA (Côte d'Ivoire, Chili, Ouganda, Vietnam) soit par les pays (Sénégal) ou les ONG (MSF) ont clairement démontré la faisabilité et l'efficacité de ces thérapies dans le contexte des pays à ressources limitées.
- Au cours de la dernière décennie, les grandes cohortes de patients sous ARV ont confirmé les résultats probants obtenus avec les initiatives pilotes sus-citées.
- Selon le dernier rapport ONUSIDA (2020), 27,4 millions/37,7 millions de personnes infectées étaient sous ARV avec 43 % de décès en moins depuis 2003. Mais il persiste une disparité avec 74 % des adultes et 54 % des enfants sous traitement. La majorité des patients (97 %) est sous traitement de première ligne et très peu d'entre eux bénéficient d'un traitement de seconde ligne (3 %), ce qui est nettement en deçà des prévisions.
- Des résultats significatifs ont été obtenus avec les ARV dans les pays à ressources limitées comme dans le reste du monde. Cependant, la prise en charge doit répondre à de nombreux défis. La couverture en ARV, bien qu'en progression, reste insuffisante avec seulement 55 % des besoins couverts. La prise en charge est confrontée aux difficultés de financements, à la morbi-mortalité élevée, aux seuils de début de traitement et aux choix des schémas thérapeutiques d'ARV.

6.3.2. Financement pérenne de la prise en charge

Dans la majorité des pays du Sud, les financements sont assurés par le partenariat extérieur avec les principaux bailleurs que sont le PEPFAR (President's Emergency Plan for AIDS Relief : Plan d'Urgence Présidentiel de Lutte contre le SIDA, initiative internationale du gouvernement américain pour «sauver et améliorer les vies des personnes infectées ou exposées à l'infection du VIH/SIDA»), le Fonds Mondial et la Banque Mondiale, (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »). Ce soutien indispensable à la prévention et au traitement de l'infection VIH constitue le talon d'Achille de la lutte contre le SIDA dans les pays du Sud. Paradoxalement, alors que les besoins sont en augmentation continue, on constate depuis 2010 une diminution des ressources financières. La pérennisation représente donc un défi majeur pour les pays à revenus moyens ou faible. Il apparaît que les Etats des pays du Sud doivent combler les déficits financiers constatés sur le terrain. Ils doivent répondre aux promesses faites d'augmenter la part du budget alloué à la lutte contre le VIH. Il faut aussi mobiliser les ressources « endogènes » en sensibilisant et en impliquant la société civile et le secteur privé. Dans le même temps, les bailleurs du Nord doivent maintenir, voire augmenter, leur contribution aux financements de la lutte contre le VIH dans les pays du Sud.

6.3.3. Réduction de la morbidité sévère et de la mortalité chez les patients recevant des ARV. Quand débuter les ARV ?

Un traitement le plus précoce possible, quel que soit le taux de CD4, est recommandé (OMS 2015 confirmé en 2019).

- Les cohortes indiquent qu'en Afrique subsaharienne, la mortalité chez les adultes sous traitement ARV varie entre 7 % et 30 %. Cette mortalité domine dans les 12 premiers mois de l'initiation du traitement ARV. Les principaux facteurs de risque sont le stade clinique avancé ([stade OMS 3-4][CDC, stade C]), l'état d'immunodépression sévère (CD4 < 200 cellules/mm^3) et une charge virale supérieure à 5 $\log_{10}$/mL.
- Des études récentes ont montré un impact fort des traitements par ARV immédiats sur la mortalité et la morbidité.
- De plus, de très nombreuses études ont montré une réduction très importante de la transmission du VIH corrélée à la diminution de la charge virale chez des partenaires traités et, au niveau des populations, un impact du taux de patients traités sur l'incidence globale du VIH.
- «Toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic», (OMS 2015) (tableau 14). Avec cette recommandation de «traiter tout le monde», l'OMS supprime toutes les limitations aux conditions requises pour pouvoir bénéficier du traitement ARV quand on est porteur du VIH ; le traitement est désormais justifié dans toutes les populations et dans toutes les tranches d'âge.
- Cet usage généralisé du traitement par les ARV s'appuie sur les résultats récents d'essais cliniques confirmant que son administration précoce permet de garder les patients en vie et en meilleure santé et diminue le risque de transmission aux partenaires (U=U undetectable = untransmissible).

- Les nouvelles recommandations sur l'administration précoce du traitement par les ARV figurent dans le document de l'OMS 2021. [«Lignes directrices pour déterminer quand commencer le traitement ARV et la prophylaxie préexposition du VIH» (lien en fin de chapitre)].
- Dans ces nouvelles lignes directrices, on insiste sur le fait que, pour l'application efficace de ces recommandations, les pays devront veiller à ce que le dépistage et le traitement de l'infection à VIH soient facilement accessibles et à ce que les personnes mises sous traitement soient soutenues pour suivre les schémas thérapeutiques recommandés et rester dans le système de soins. Sur la base de ces nouvelles recommandations, le nombre des personnes remplissant les conditions requises pour le traitement ARV devrait passer de 28 millions à l'ensemble des 37 millions de personnes vivant actuellement avec le VIH dans le monde. Selon les estimations de l'ONUSIDA, l'extension du traitement antirétroviral à toutes les personnes vivant avec le VIH et l'élargissement des options pour la prévention peuvent contribuer à éviter 21 millions de décès liés au sida et 28 millions de nouvelles infections d'ici à 2030. L'OMS a recommandé également en avril 2021 une décentralisation de l'offre de soins et de traitement et une initiation la plus précoce possible du traitement en cas de dépistage.

6.4. Suivi et monitoring des patients sous traitement ARV

Tableau 14. Evolution des recommandations OMS concernant les ARV de 2002 à 2015

Topic	2002	2003	2006	2010	2013	2015*
When to start	CD4 ≤200	CD4 ≤ 200	CD4 ≤ 200 - Consider 350 - CD4 ≤ 350 for TB	CD4 ≤ 350 -Regardless CD4 for TB and HBV	CD4 ≤ 500 - Regardless CD4 for TB, HBV PW and SDC - CD4 ≤ 350 as priority	Towards treatment initiation at any CD4 cell count
			Earlier initiation			
1st Line ART	8 options - AZT preferred	4 options - AZT preferred	8 options - AZT or TDF preferred - d4T dose reduction	6 options & FDCs - AZT or TDF preferred - d4T phase out	1 preferred option & FDCs - TDF and EFV preferred across all pops	Continue with FDC approach and phased introduction of new options (DTG, EFV 400)
			Simpler treatment			
2nd Line ART	Boosted and non-boosted PIs	Boosted PIs -IDV/r LPV/r, SQV/r	Boosted PI - ATV/r, DRV/r, FPV/r LPV/r, SQV/r	Boosted PI - Heat stable FDC: ATV/r, LPV/r	Boosted PIs - Heat stable FDC: ATV/r, LPV/r	Add more heat stable PI options (DRV/r) and strategies (NRTI sparing regimens)
			Less toxic, more robust regimens			
3rd Line ART	None	None	None	DRV/r, RAL, ETV	DRV/r, RAL, ETV	Encourage HIV DR to guide
Viral Load Testing	No	No (Desirable)	Yes (Tertiary centers)	Yes (Phase in approach)	Yes (preferred for monitoring, use of PoC, DBS)	Support for scale up of VL using all technologies
			Better and simpler monitoringz			

ANRS

* provisional

En pratique, le bilan biologique n'est pas un pré requis pour débuter le traitement par les ARV, en particulier chez les patients symptomatiques qui représentent près de 90 % des patients éligibles au traitement. Cependant, le bilan biologique minimal devrait comprendre les éléments suivants : hémogramme, ALAT, numération des CD4, créatininémie.

6.5. Échec

6.5.1. Diagnostic de l'échec

- L'échec au traitement repose sur des arguments cliniques, immunologiques et virologiques (tableau 15). L'échec virologique, mesuré par la charge virale, précède l'échec immunologique et clinique (figure 11).
- Dans les pays à ressources limitées, la charge virale n'est pas disponible en routine pour la majorité des patients bien qu'elle ait plusieurs intérêts pour le suivi des patients (tableau 16). La majorité des modifications de traitement pour échec repose encore sur les critères cliniques et immunologiques. Les directives 2019 de l'OMS insistent sur l'importance d'utiliser la charge virale en routine.

Tableau 15. Définition clinique, immunologique et virologique de l'échec thérapeutique d'un traitement de 1re ligne	
Échec clinique	Survenue d'un événement clinique de stade OMS 4 (sauf IRIS et exceptions)
Échec immunologique	- Retour des CD4 à leur niveau de départ (ou moins) ou - Chute de 50 % par rapport au pic ou - Persistance des CD4 < 100/mm³
Échec virologique	Charge virale > 1 000 copies/mL *

* En pratique une charge virale supérieure à 1 000 copies doit faire suspecter un échec au traitement. Ce seuil limite le risque d'apparition de résistances, de blips et laisse une possibilité de faire du génotypage qui n'est pas possible avec des seuils trop bas.

Figure 11. Échecs des ARV avec le temps

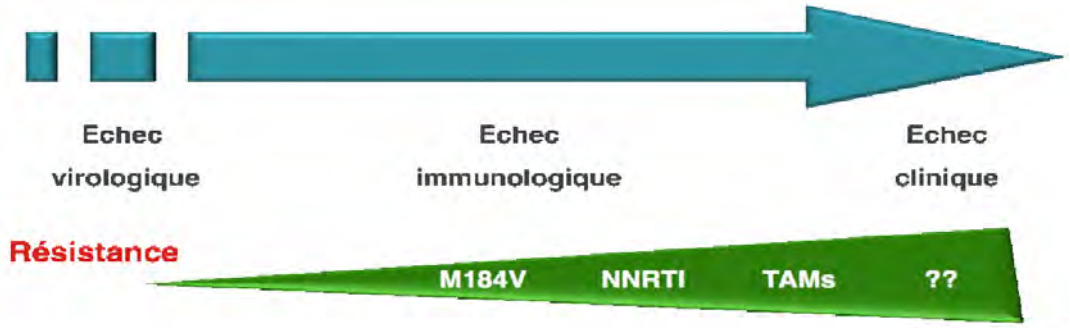


Tableau 16. Intérêt de la mesure de la charge virale dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires
• Meilleure appréciation de l'observance. • Réduction du nombre de changements de traitement et de passage en seconde ligne en comparaison aux changements basés sur des critères cliniques et immunologiques. • Dépistage plus précoce de l'échec thérapeutique avec un passage en seconde ligne sans une accumulation des résistances aux INTI. • Intervention coût-efficace avec une réduction des dépenses liées à la diminution des prescriptions des ARV de seconde ligne et aux années de vie gagnées chez les patients recevant un accompagnement thérapeutique optimal (détection précoce de l'échec).

- Lorsque la CV est supérieure à 1000 copies/mL, il est recommandé de renforcer de l'observance avec un contrôle de la CV 2-3 mois plus tard. Si l'on obtient une charge virale indétectable et/ou une diminution d'au moins deux log, le traitement de 1re ligne doit être maintenu. Attention, le seuil de 1000 copies/mL est déjà élevé et peut correspondre à une résistance virale sous INNTI et inhibiteur de l'intégrase (II). Le problème actuel dans les pays à ressources limitées est l'utilisation de cette CV comme alerte. Le délai est souvent trop longue avant le passage en 2e ligne qui se fait alors en situation de résistance aux INTI et aux INNTI, ce qui compromet l'efficacité de la deuxième ligne de traitement.

6.5.2. Traitement antirétroviral de 2e ligne (tableau 21)

- Les données sur l'accès aux traitements par les ARV font ressortir qu'en 2020 seulement 7 % des adultes recevant des ARV étaient en traitement de 2e ligne. Ce chiffre est nettement en dessous des 12 % initialement estimés en 2007. Les raisons principales sont le coût 4 à 5 fois (entre 400 et 600 $US) plus élevés d'un traitement de 2e ligne par rapport à une trithérapie de première ligne et le retard au diagnostic de l'échec en l'absence de CV en routine.

- Les recommandations actualisées de l'OMS en février 2019 proposent comme IP de 2e ligne l'atazanavir et le lopinavir boosté par le ritonavir avec comme option préférentielle l'atazanavir. La combinaison fixe lopinavir/ritonavir en comprimés secs reste la plus utilisée en 2e ligne avec près de 90 % des prescriptions.
- Concernant les combinaisons d'INTI associées aux IP boostés par le ritonavir, il est recommandé de prescrire en 2e ligne : AZT + 3TC si TDF + FTC/3TC en 1re ligne ou TDF + FTC/3TC si AZT + 3TC en 1re ligne (tableau 17).

Tableau 17. Schémas thérapeutiques de seconde ligne de l'infection à VIH-1

Combinaisons d'INTI	Choix d'INNTI
Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) ou Ténofovir + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC)	Lopinavir/ritonavir ou Atazanavir/ritonavir

6.5.3. Prise en charge des patients en multi-échec : ARV de 3e ligne (tableau 21)

- Le nombre de patients nécessitant un traitement ARV de 3e ligne dans les pays à ressources limitées est difficile à estimer car les évaluations des secondes lignes de traitement sont peu nombreuses.
- Selon les recommandations de l'OMS, les patients en échec de seconde ligne devraient bénéficier d'un traitement de 3e ligne à base de darunavir/ritonavir associé au raltégravir et/ou de l'étravirine.
- Ces choix thérapeutiques devraient idéalement être guidés par des tests génotypiques de résistance. Les défis sont l'accessibilité et la disponibilité des molécules recommandées en troisième ligne, la disponibilité des tests de résistance génotypiques et l'évaluation des réels besoins de traitements de 3e ligne.
- Plusieurs études observationnelles montrent que chez des patients en 2e ligne avec un IP boosté (haute barrière génétique), l'augmentation de l'observance par l'éducation renforcée et adaptée, l'usage de piluliers et de message SMS, l'aide par des pairs ou la famille permettent souvent de récupérer une efficacité sans avoir recours à des II. Ceci est confirmé dans un essai Pan Africain de l'Ouest afin de valider les indications de la troisième ligne chez ces patients difficiles en multi-échec.

6.5.4. Prise en charge des patients co-infectés VIH/tuberculose

- Les directives 2010 de l'OMS recommandent de débuter les ARV chez tout patient infecté par le VIH ayant une tuberculose active (tableau 18). Cette recommandation peut se concevoir lorsque l'on n'a pas de mesures des CD4 disponibles.
- Lorsque l'on dispose d'une mesure des CD4, le traitement ARV devra être systématiquement débuté chez tout patient co-infecté ayant moins de 500 CD4/mm^3.

Tableau 18. Recommandations pour le traitement antirétroviral chez les patients co-infectés VIH-tuberculose

Patients adultes et adolescents co-infectés VIH/Tuberculose (OMS 2019)
• Initier le traitement ARV chez tous les patients infectés par le VIH ayant une tuberculose active quel que soit le nombre de CD4. • Débuter par le traitement antituberculeux puis initier le traitement ARV aussi tôt que possible (dans les huit premières semaines)* • Utiliser préférentiellement l'Efavirenz comme INNTI ou le dolutegravir à double dose (50 mg x 2)

* En raison du risque d'IRIS et des problèmes d'interactions médicamenteuses, il est recommandé de différer le début du traitement ARV de 15 jours minimum. Les études ont montré que l'initiation précoce du traitement ARV (15 jours) réduit considérablement la morbidité. Cependant, en cas de tuberculose neuroméningée, le risque d'IRIS sévère avec atteinte encéphalitique est majoré. Il est recommandé de débuter le traitement ARV un mois après l'initiation du traitement antituberculeux.

- En cas de traitement ARV à base d'IP chez un patient ayant un traitement antituberculeux à base de rifampicine, on doublera la dose de ritonavir (200 mg x 2/j) en association avec le darunavir ou le lopinavir. La rifabutine, permettant d'utiliser les IP sans augmenter les doses de ritonavir, n'est pour le moment pas disponible dans les pays à ressources limitées.

6.5.5. Prise en charge des patients co-infectés VIH/VHB

- Les directives 2019 de l'OMS recommandent de débuter le traitement antirétroviral chez tout patient infecté par le VIH infectés par le VHB (antigène HBs positif). Ce traitement devra contenir du ténofovir et si possible de la lamivudine associée car ces molécules sont actives contre le VIH et le VHB (voir le chapitre « Hépatites virales »).

Tableau 19. Recommandations pour le traitement antirétroviral chez les adultes et adolescents co-infectés VIH-VHB (OMS 2010)
• La recherche de l'infection à VHB par dépistage de l'Ag HbS devrait être disponible et accessible pour tout patient VIH+. • Débuter les ARV quels que soient le taux de CD4 et le stade clinique chez tout patient nécessitant un traitement pour VHB. • 2 INTI actifs sur VIH et VHB (TDF + 3TC/FTC).

6.6. Prise en charge de l'infection à VIH2

- Les patients doublement infectés VIH1 + VIH2 bénéficient des mêmes régimes thérapeutiques que les patients VIH2 mais le VIH2 est naturellement résistant aux INNTI (nevirapine, efavirenz, etravirine et rilpivirine).
- Parmis les IP, l'atazanavir est moins efficace sur le VIH2 que le lopinavir ou le darunavir.
- Les II sont efficaces sur le VIH2.
- Selon les recommandations de l'OMS, l'association en 1re ligne chez un patient infecté par le VIH2 ou VIH1 + 2 de 2 INTI (AZT + 3TC ou TDF + 3TC ou FTC) à un II, le dolutegravir ou un IP boosté par le ritonavir (lopinavir ou darunavir) est proposée. L'alternative est de remplacer l'IP par un II, le dolutegravir qui est la même première ligne que pour le VIH1.
- Les combinaisons à base de 3 INTI (AZT + 3TC/FTC + TDF ou ABC) chez les patients infectés par le VIH2 ou les VIH1+2 sont recommandées dans des circonstances particulières en raison de leur efficacité moindre en comparaison aux régimes à base de dolutegravir ou d'IP.
- Les régimes thérapeutiques de 2e ligne sont pour les INTI identiques à ceux recommandés pour l'infection à VIH1 : en cas d'échec avec l'AZT + 3TC, on choisira TDF + 3TC ou FTC et en cas d'échec sous TDF + FTC ou 3TC on prescrira une 2e ligne d'INTI associant AZT + 3TC. La 3e molécule sera le darunavir si le dolutegravir a été utilisé en première ligne.
- Les combinaisons d'INTI en 2e ligne chez des patients ayant reçu en 1re ligne 3 INTI (AZT + 3TC ou FTC + abacavir ou TDF + FTC ou 3TC + AZT en combinaison) doivent s'inspirer des recommandations de l'OMS d'INTI en 2e ligne.

6.7. Traitement chez l'enfant

La prise en charge de l'enfant infecté doit être globale et comprend une surveillance clinique et immunologique intensives.

6.7.1. Mesures non spécifiques

- Ces mesures générales consistent à prévenir les infections opportunistes (surtout la pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci)* et les infections bactériennes par l'administration de cotrimoxazole (tableau 20).
- Cette prophylaxie est recommandée pour tout enfant infecté par le VIH présentant des signes ou symptômes présomptifs, quel que soit son âge ou son taux de CD4.
- L'enfant de 5 ans et relève du même protocole que l'adulte.
- Les doses recommandées sont de 20 à 30 mg/kg en une prise quotidienne.
- Pour les enfants de plus de 5 ans, le cotrimoxazole sera arrêté si le taux de CD4 est supérieur à 500/mm^3 et reste stable pendant au moins 6 mois.
- Les mesures de prévention concernent aussi les conseils pour une bonne alimentation de l'enfant et la prévention du paludisme par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide dans les zones d'endémie palustre.

Tableau 20. Posologie du cotrimoxazole chez l'enfant				
Age et poids	**Suspension 200/40 mg/5 mL**	**Comprimé 100/20 mg**	**Comprimé 400/80 mg**	**Comprimé 800/160 mg**
< 6 mois < 5 kg	2,5 mL	1 cp	¼ cp	-
6 mois-5 ans 5-15 kg	5 mL	2 cp	½ cp	-
6-14 ans 15-30 kg	10 mL	4 cp	1 cp	½ cp
> 14 ans > 30 kg	-	-	2 cp	1 cp

- L'enfant est vacciné selon le calendrier en vigueur dans le pays. Cependant, en cas de déficit immunitaire sévère, les vaccins vivants sont déconseillés mais le BCG doit être systématiquement fait à la naissance.

6.7.2. Traitement antirétroviral

Le but du traitement est d'atteindre une réduction importante et durable de la réplication virale et par conséquent une CV plasmatique indétectable. Le traitement ARV est la seule stratégie permettant de restaurer l'immunité et d'améliorer la qualité de vie du patient. Son succès dépend de l'adhésion et de la participation de l'enfant et de sa famille. Il faut faire une évaluation des conditions socio-économiques (accès à une bonne alimentation et à l'eau potable, niveau d'éducation des parents ou tuteurs).

Principes généraux du traitement ARV

Le traitement n'est pas une urgence, l'enfant et/ou sa famille doivent être suffisamment informés et préparés pour minimiser les obstacles à l'observance. Le traitement ARV efficace associe au moins 3 ARV, la mono ou la bithérapie sont déconseillées.

Indications du traitement

Les indications sont résumées dans le tableau 21 (voir le chapitre « Antirétroviraux »). Il faut retenir que le traitement précoce (< 3 mois) améliore très significativement la survie des nouveau-nés, d'où l'importance du diagnostic systématique par PCR plasmatique 6 à 12 semaines après la naissance. Dans les centres où la virologie n'est pas disponible, les nourrissons de moins de 18 mois avec une sérologie positive seront traités en présence des signes de diagnostic présomptif.

Tableau 21. Recommandations OMS : traitement ARV de deuxième et troisième ligne en fonction de la première ligne (Recommandations OMS 2019 /2020 pour le traitement antiretroviral)			
Population	**Traitements de 1re ligne**	**Traitements de 2e ligne**	**Traitements de 3e ligne**
Adultes et adolescents	Deux INTIs + DTG	Deux INTIs + ATV/r (ou LPV/r)	DRV/r[a] + 1 -2 INTIs ± DTG[b] Optimiser en utilisant un test de résistance génotypique
		Deux INTIs + DRV/r	Optimiser en utilisant un test de résistance génotypique
	Deux INTIs + EFV	Deux INTIs + DTG	Deux INTIs + (ATVr, DRV/r or LPV/r) ± DTG[b]

Tableau 21. Recommandations OMS : traitement ARV de deuxième et troisième ligne en fonction de la première ligne (Recommandations OMS 2019 /2020 pour le traitement antiretroviral)

Population	Traitements de 1re ligne	Traitements de 2e ligne	Traitements de 3e ligne
Enfants	Deux INTIs + DTG	Deux INTIs + (LPV/r ou ATV/r[c])	DRV/r[a,d] + 1-2 INTIs ± DTG[b,e] Optimiser en utilisant un test de résistance génotypique pour les enfants de moins de 3 ans
	Deux INTIs + LPV/r	Deux INTIs + DTG	DRV/r[a,d] + 1 - 2 INTIs ± DTG[b,e] Optimiser en utilisant un test de resistance génotypique pour les enfants de moins de 3 ans
	Deux INTIs + INNTI	Deux INTIs + DTG	Deux INTIs + (ATVr, LPV/r or DVR/r[d] ± DTG[e]

3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; AZT : zidovudine ; DTG : dolutegravir ; EFV : efavirenz ; FTC : emtricitabine ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; NVP : neviparine ; PI/r : protease inhibitor boosted with ritonavir ; RAL : raltegravir ; TAF : tenofovir alafenamide ; TDF : tenofovir disoproxil fumarate.

a Effective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

b EFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10 % or higher. DTG based ART is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.

c TAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

d For age and weight groups with approved DTG dosing.

e RAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

Protocoles de traitement

- L'option thérapeutique dépend de l'âge. Chez les enfants de plus de 3 ans, l'option préférée en 1re ligne est une trithérapie associant 2 INTI à 1 INNTI. En alternative sont recommandés 3 INTI ou 2 INTI + IP si les INNTI sont contre-indiqués.
- Pour les enfants de moins de 3 ans, le schéma préféré associe 2 INTI à 1 IP. L'IP de choix est le lopinavir/ritonavir (LPV/r).
- Le protocole dépend toutefois de la disponibilité en ARV dans le pays, les formulations pédiatriques sont en nombre limité. Des tableaux d'adaptation posologique en fonction du poids ou de la surface corporelle ont été élaborés pour simplifier les prescriptions d'ARV. Une formulation dispersible de dolutegravir sera disponible en 2021 et pourrait, si disponible, permettre d'harmoniser les recommandations enfant et adulte.
- Infection par le VIH 2.
  Les INNTI sont contre-indiqués, le traitement préférentiel est 2 INTI + IP ou un II si disponible.
- Co-infection tuberculose et VIH.
  - Tout enfant présentant une tuberculose évolutive active doit immédiatement commencer un traitement antituberculeux et débuter un traitement par ARV dès que le traitement antituberculeux est bien toléré, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 ou le stade clinique.
  - En cas de traitement antituberculeux contenant de la rifampicine :
    - si l'enfant a moins de 3 ans, le schéma thérapeutique préférentiel associe 2 INTI + NVP ou 3 INTI ;
    - si l'enfant a plus de 3 ans, le schéma de première intention associe 2 INTI + EFV.
  - Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans ayant été exposés à la NVP, le schéma thérapeutique de première intention associera trois INTI.

- En cas de survenue de tuberculose chez un enfant sous ARV, il faut débuter le traitement antituberculeux et continuer les ARV en ajustant le schéma pour réduire la toxicité et les interactions médicamenteuses.

Suivi du traitement

- Le suivi du traitement est clinique et biologique. Le bilan clinique initial appréciera la croissance staturo-pondérale, le développement psychomoteur, les signes neurologiques, la nutrition.
- L'éducation thérapeutique initiale de la personne en charge du traitement et une aide à l'observance seront proposées.
- Le suivi sera mensuel les premiers mois puis trimestriel. L'augmentation de poids souvent rapide au début nécessite une adaptation des doses.
- Les problèmes psychosociaux posés par des enfants seront recherchés et une prise en charge pluridisciplinaire et concertée sera proposée.
- L'annonce du diagnostic doit être fait de façon progressive et avec l'accord et la participation de la famille.
- Le suivi biologique a été simplifié pour les pays à ressources limités. Il comporte :
  - en pré thérapeutique : un dosage du taux d'hémoglobine, une numération des lymphocytes CD4 (exprimée en pourcentage), la CV si possible, le test de grossesse chez les adolescentes et le dépistage des infections opportunistes notamment de la tuberculose ;
  - au cours du suivi : le dosage des CD4 tous les 6 mois et la CV une fois par an. Les examens biologiques (glycémie, transaminases, créatinine, amylase) et la radiographie du thorax sont réalisés à la demande.
- Les critères d'échec de traitement sont bien codifiés et doivent être recherchés après 24 semaines de traitement :
  - l'échec clinique est le retour ou la persistance aux stades cliniques 3 ou 4 de l'OMS ;
  - l'échec immunologique est défini en fonction de l'âge : pour les enfants de moins de 5 ans : si CD4 < 10 % (ou CD4 < 200/mm^3), pour les enfants de 5 ans et plus : si CD4 < 100/mm^3 ;
  - on parle d'échec virologique si la CV est supérieure à 1 000 copies /mL.
- Chaque fois que cela possible, le génotypage doit être effectué pour s'assurer que l'on propose une combinaison dont les 2 nouvelles molécules sont actives sur le virus. Malheureusement, l'accès à cet examen reste rare dans les pays à ressources limités et les recommandations ne l'autorisent que pour la 3e ligne d'ARV.
- Après l'échec d'un traitement comportant AZT + 3TC, il est conseillé d'utiliser en premier choix ABC + 3TC.
- Après l'échec d'un traitement comportant ABC + 3TC, il est conseillé d'utiliser en premier choix AZT + 3TC ou TDF + 3TC si enfant > 10 ans et ≥ 35 Kg.
- Si le traitement de 1re ligne comportait un INNTI (NVP ou EFV), il est conseillé de le remplacer par un IP boosté : le LPV/r est le meilleur choix.
- Si le traitement de 1re ligne comportait un IP (LPV/r), le switch est plus délicat. En effet, l'accès à un IP qui ne présenterait pas de résistance croisée avec le LPV/r ou à des molécules issues des nouvelles classes thérapeutiques (différentes de INTI, INNTI et IP) reste très limité dans les pays à ressources limitées. L'OMS recommande le raltégravir s'il est disponible.

6.7.3. Traitement des infections opportunistes chez l'enfant (cf. paragraphe 5.5 et tableau 12)

7. Prise en charge holistique des personnes vivant avec le VIH suivies au long cours

- On estime que 1 à 30 % des patients suivis dans les programmes des pays à ressources limitées sont exposés depuis plus de 5 ans aux ARV.
- En Afrique subsaharienne, le nombre de personnes infectées par le VIH âgées de plus de 50 ans est de 3 millions, représentant 14 % de la population globale des adultes séropositifs. Il est important que ces patients bénéficient des moyens de diagnostic et de traitement des complications métaboliques, cardio-vasculaires, osseuses, des maladies non transmissibles telles que les cancers.
- Les défis pour une prise au long cours de qualité sont ainsi d'améliorer le « monitoring » des patients, d'assurer une observance aux ARV prolongée, de prévenir et de prendre en charge les effets indésirables au long cours,

de diagnostique et traiter les morbidités non classantes en particulier les cancers, tout ceci dans le cadre d'une prise en charge globale (tableau 22).

Tableau 22. Éléments de la prise en charge holistique
• Traitement antirétroviral • Diagnostic et traitement des affections opportunistes et/ou tumorales • Diagnostic et traitement des pathologies invasives sévères • Diagnostic et traitement des effets secondaires précoces et au long cours • Diagnostic et traitement des pathologies associées au VIH non transmissibles. L'OMS recommande en 2021 d'associer la prise en charge du diabète et de l'HTA aux soins liés au VIH. • Education et apport nutritionnel • Vaccinations • Soutien psychologique • Soins palliatifs • Aide au déplacement (transport)

8. Rétention des patients dans les cohortes

- Le maintien des patients dans les cohortes (le terme de « rétention » a été adopté par l'OMS) et dans les centres de prise en charge est un enjeu crucial pour le succès de la lutte contre le VIH (tableau 23).
- Cet indicateur clé des activités de prise en charge est insuffisamment pris en compte dans les données des programmes. Les données des cohortes en Afrique subsaharienne indiquent que les taux de rétention sont peu satisfaisants avec une augmentation continue du nombre de perdus de vue au cours des deux premières années suivant l'initiation du traitement ARV. Les taux de rétention varient en effet de 80-85 % à M6, 75-80 % à M12 et 65-70 % à M24.
- Ces études font ressortir que le taux de perdus de vue est généralement surestimé, alors que la mortalité principale est manifestement sous estimée.

Tableau 23. Stratégies pour renforcer la rétention des patients dans les cohortes
• Renforcement et équipement des centres de prise en charge avec un système simple et standardisé de management et de suivi des patients. • Réduction de la mortalité axée sur le dépistage précoce et le traitement antirétroviral précoce (≤ 350 cellules CD4/mm^3), amélioration du diagnostic et de la prise en charge des affections opportunistes et des pathologies non classantes sévères. • Meilleure appréciation du devenir des patients associée à une amélioration de la notification des décès. • Garantie de non interruption de l'approvisionnement en ARV, quantification optimale des besoins en ARV en intrants et choix de régimes d'ARV standardisés. • Utilisation de régimes d'ARV simples à prescrire, faciles à prendre, peu toxiques et gratuité de la prise en charge globale. • Augmentation des financements avec plus grande implication des États, source de pérennisation de la prise en charge. • Meilleure répartition et équité dans la répartition des ressources financières allouées à la lutte contre le VIH/SIDA dont une grande partie est dépensée dans les formations et supervisions. • Motivation matérielle et financière du personnel de soins. • Réduction des coûts indirects pour les patients et les ménages. • Décentralisation de la prise en charge et délégation des tâches aux infirmiers et sages femmes. • Renforcement des liens/réseaux entre les structures de soins et la communauté.

9. Prévention

9.1. À l'échelon individuel

- Utilisation de préservatifs au cours des rapports sexuels avec toute personne séropositive ou dont le statut sérologique n'est pas connu.
- Utilisation de seringues à usage unique chez les usagers de drogues et prise en charge de ces derniers avec accès à des programmes de sevrage et traitement substitutif des opiacés le cas échéant (voir le chapitre « Infections chez les usagers de drogues »).
- Protection des personnels de santé contre les contaminations : port de gants, de masques et de lunettes lors des examens invasifs, protection contre les piqûres accidentelles (interdiction du recapuchonage des aiguilles utilisées, conteneurs rigides pour les aiguilles usagées, incinération du matériel de prélèvement).
- En cas de piqûre ou de contamination cutanée infectante, prise en charge immédiate de ces accidents d'exposition au sang :
  - nettoyage prolongé par l'alcool à 70° ou l'eau de Javel à 0,1 % ;
  - chimioprophylaxie par les ARV (voir le chapitre « Accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) »).
- Allaitement protégé des nourrissons en cas de séropositivité de la mère (prescription d'un traitement par les ARV chez la mère durant l'allaitement).
- Information des sujets séropositifs sur les risques de transmission du VIH.
- Information des femmes séropositives sur les risques de transmission en cas de grossesse et mise en place d'une chimioprophylaxie à partir du 2e trimestre.
- Encouragement à la démarche du test de dépistage chez les personnes à risque et proposition du test devant des symptômes des stades cliniques OMS.
- Prévention par les ARV (PrEP et TPE) :
  La prophylaxie pré-exposition (PrEP) orale pour le VIH consiste pour les personnes non infectées par ce virus à utiliser quotidiennement des ARV pour prévenir l'acquisition du VIH.

  Des études ont démontré l'efficacité de ce type de prévention dans la transmission chez les couples hétérosexuels sérodiscordants, les HSH, les femmes transgenre, les couples hétérosexuels à haut risque et les personnes qui s'injectent des drogues.

  La preuve de ce concept a été apportée depuis longtemps en laboratoire grâce aux études sur l'animal et dans l'application en conditions réelles par la prévention de la transmission mère-enfant et la prophylaxie post-exposition. L'innocuité des médicaments envisagés pour la PrEP, le ténofovir et l'emtricitabine, a été établie grâce à leur utilisation pour des traitements et aux essais de sécurité réalisés dans des populations non infectées.

  Cinq essais d'efficacité ont été réalisés au cours de la dernière décennie, tant dans des pays à faible revenu qu'à haut revenu. Ces essais se concentraient sur l'efficacité de la PrEP chez des personnes qui s'injectent des drogues, des couples sérodiscordants, des femmes hétérosexuelles et des HSH à risque élevé.

  La PrEP orale pour les HSH s'est avérée faisable dans divers environnements d'essais et d'études d'acceptabilité (y compris parmi les jeunes HSH). La mise en œuvre peut toutefois s'avérer compliquée lorsque l'accès aux services et la fourniture d'autres moyens de prévention sont limités ou font défaut.

  La PrEP est proposée dans l'idéal comme une composante d'un ensemble complet d'interventions de prévention du VIH. Les programmes complets de prévention du VIH devraient inclure la disponibilité sans entraves des préservatifs et des lubrifiants, le dépistage systématique du VIH, les conseils pour la réduction des risques et l'encadrement pour l'observance thérapeutique si la PrEP est proposée.

  Dans le monde entier, la connaissance de la PrEP chez les HSH est toujours limitée. La disposition à utiliser la PrEP varie selon les études mais, dans leur majorité, celles-ci indiquent que 40 % à 70 % des répondants sont disposés à utiliser la PrEP. Les questions de la criminalisation, de la stigmatisation, de la discrimination et de la violence doivent être prises en compte dans la mise en œuvre, notamment lorsque les rapports entre personnes du même sexe sont illégaux.

9.2. Actions à mener à l'échelon collectif

- Dépistage des donneurs de sang et politique générale d'amélioration de la sécurité transfusionnelle (voir le chapitre « Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés »).

- Promotion du dépistage dans le respect de la confidentialité des résultats et de la non-stigmatisation des personnes dites à risques, en donnant accès à une filière de prise en charge.
- Stérilisation stricte des matériels d'injection ou d'endoscopie ou utilisation de matériel à usage unique. Le VIH est sensible aux antiseptiques chimiques (eau de Javel à 0,1 % durant au moins 15 minutes, alcool à 70°, phénols, aldéhydes, halogéné, diguanides, formaline et formaldéhyde) et à la chaleur supérieure à 56 °C durant au moins 30 minutes (voir le chapitre « Antiseptiques et désinfectants »).
- Campagnes d'information, en particulier auprès des groupes particulièrement à risque : prostituées, routiers, militaires, usagers de drogues, homo et bisexuels…
- Promotion de la pratique de la circoncision chez les jeunes adolescents dans les régions à forte prévalence de VIH.

9.3. Prévention chez l'enfant

Elle repose sur la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) du VIH et surtout sur la mise en place d'un système performant de suivi des nourrissons nés de mère séropositive avec un accès aux tests virologiques pour le diagnostic précoce.

9.4. Prévention de la transmission mère-enfant et prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH

- L'infection par le VIH est une des principales (parfois la principale, suivant les pays) causes de mortalité infantile dans les pays à ressources limitées, particulièrement en Afrique subsaharienne.
- En l'absence de prise en charge et de traitement précoce, 50 % des enfants infectés par transmission de la mère à l'enfant (TME) décèdent avant l'âge de 2 ans.
- La connaissance des moyens de prévention de cette TME, qui débute par le dépistage des femmes enceintes ou en âge de procréer et leur application sur le terrain restent donc un domaine très important de la lutte contre la pandémie de VIH en milieu tropical.

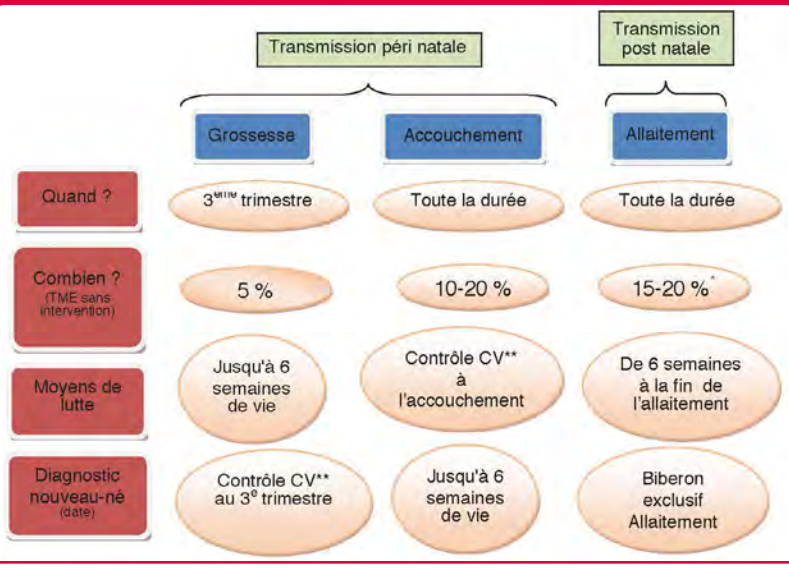
9.4.1. Épidémiologie

- Globalement, l'accès à une prise en charge de la prévention de la TME du VIH a progressé, passant de 10 % en 2004, à 45 % en 2008, 65 % en 2015 et 70 % en 2020 (OMS).
- La systématisation du dépistage du VIH reste l'un des points clefs indispensable à toute prise en charge mère/enfant.
- En 2020, 1,8 million de personnes infectées étaient des enfants et plus de 90 % d'entre eux ont été contaminés de façon dite verticale au moment de la grossesse ou de l'allaitement. La grande majorité des infections (plus de 80 % par TME) a lieu en Afrique subsaharienne.
- Une prise en charge spécifique de ce risque est proposée dans tous les pays du monde : la PTME.
- Ces chiffres, associés à ceux publiés par l'ONUSIDA selon lesquels moins de 50 % des personnes infectées par le VIH connaissaient leur statut montrent bien que le dépistage est un enjeu majeur de la prévention de la transmission du VIH.

9.4.2. Mécanismes de la TME et moyens d'action

- En dehors de toute intervention thérapeutique, le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant est de 15 à 20 % dans les pays du Nord et atteint 20 à 40 % en Afrique subsaharienne.
- L'importance de l'allaitement maternel dans ces pays représente certainement la principale cause de ces différences de taux de transmission. En effet, il existe 3 moments possibles de TME du VIH :
  - le dernier trimestre de la grossesse : transmission *in utero* ;
  - l'accouchement : transmission *per partum* ;
  - pendant l'allaitement : transmission *post partum* (figures 12 et 16).
- De nombreuses études, issues de cohortes ont identifié les principaux facteurs favorisant la TME : prématurité, absence de traitement par les ARV chez la mère pendant la grossesse et l'accouchement, voire l'allaitement, séroconversion (primo-infection maternelle pendant la grossesse) et surtout niveau de la CV maternelle pendant le dernier trimestre et à l'accouchement (figure 12).

Figure 12. TME : modes de transmission, fréquence et prise en charge

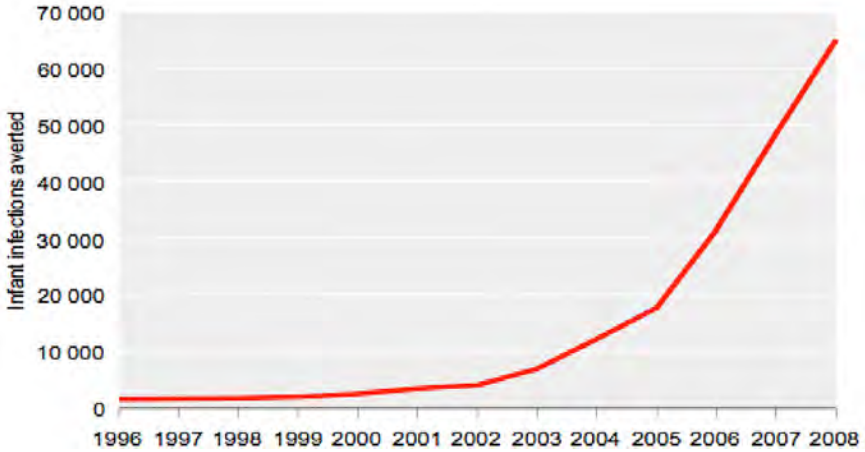


** Si la charge virale (CV) est disponible

- Plus récemment, la durée d'exposition maternelle *pre partum* aux ARV a été soulignée : moins d'enfants sont infectés si la durée de prise d'ARV est plus longue. Ceci est pris en compte dans l'option B+ recommandée par l'OMS depuis juillet 2013.
- À chacun de ces moments connus de transmission correspondent des mesures préventives de la TME :
  - traitement par les ARV de la femme enceinte dès la conception, maintenu pendant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement, efficace et permettant un contrôle de la charge virale VIH aux moments théoriques de transmission ; dans la cohorte française EPF, chez des femmes non allaitantes et traitées avant la conception et avec une CV indétectable, le taux de 0 % de transmission est atteint pour la période 2005-2017 ;
  - traitement ARV prophylactique du nouveau-né, basé sur le principe d'un traitement post-exposition, dont la puissance et la durée sont adaptées à la prise en charge de la mère : monothérapie courte si la prise en charge maternelle est efficace et multithérapie pendant 6 semaines si celle-ci est tardive ou inefficace.
- Si l'allaitement artificiel n'est pas réalisable pour des raisons d'accès, de salubrité ou de pressions socio-culturelles, des études récentes ont montré que le traitement par les ARV efficace de la mère ou un traitement préventif chez l'enfant couvrant la durée de l'allaitement avec un sevrage à l'âge de 6 mois permettaient une réduction majeure de la transmission post natale (1 % *vs* 12 %). Ces données ajoutées à une toxicité faible pour le nouveau-né ont modifié la prise en charge de la femme infectée par le VIH et de son nouveau-né en permettant l'allaitement sous condition d'observance et de possibilité de surveillance de l'efficacité et de la tolérance des traitements pour la mère et l'enfant (option B+).
- L'application de ces mesures utilisant des ARV efficaces pour toutes les femmes enceintes permet de cibler un taux de transmission inférieur à 1 %.
- La diminution du taux de TME nécessite une prise en charge globale comportant plusieurs volets :
  - le dépistage maternel est un préalable indispensable et implique des structures de soins adaptées : centre de dépistage (en prenant bien compte du risque de stigmatisation encore présent dans le monde, même dans les pays développés) et consultation prénatale proposant le dépistage aux femmes enceintes et aux enfants. L'annonce de l'infection à VIH doit être suivie d'une orientation vers des structures et des équipes de prise en charge multidisciplinaires spécialisées (le circuit doit être organisé et efficace) car la vulnérabilité des femmes enceintes, associée à la détresse qui accompagne l'annonce du VIH, accroit la nécessité de prise en charge adaptée (médicale, sociale et psychologique) afin de mettre en œuvre dans les meilleurs délais les mesures de protection de l'enfant via le suivi et le traitement adapté de la mère associé au suivi de sa grossesse ;
  - des unités de prise en charge des patients infectés par le VIH doivent être accessibles, qu'elles soient réservées aux femmes enceintes ou destinées à toute la population touchée. A chaque stade de la prise en charge, une activité éducative de sensibilisation doit être intégrée. Un suivi médical et une consultation d'observance doivent aussi être mis en place. La prise en charge est donc pluridisciplinaire et souvent difficile dans certains contextes de pénurie de ressources ou de défaillance structurelle du système de santé.

- Sur la seule base de l'examen de la fourniture de médicaments prophylactiques antirétroviraux aux femmes enceintes séropositives au VIH, l'ONUSIDA estime qu'un total cumulé de 200 000 nouvelles infections a été évité au cours des 12 dernières années, dont 134 000 en Afrique subsaharienne. En 2008, 45 % des femmes enceintes séropositives bénéficiaient d'ARV, ce qui représente une amélioration spectaculaire par rapport à 2004 ou ce taux n'était que de 9 %. La PTME est donc un outil majeur dans le contrôle de l'épidémie de VIH à l'échelle mondiale (figure 13).

Figure 13. Estimation du nombre annuel d'infections d'enfants évitées par une prophylaxie antirétrovirale des femmes enceintes infectées par le VIH, à l'échelle mondiale (OMS/ONUSIDA 1996-2008)



9.4.3. Freins à la PTME

Les problèmes rencontrés sur le terrain pour l'application de ces mesures simples qui ont montré leur efficacité pour la PTME sont :

- l'accès au dépistage des femmes enceintes (et des futurs pères), aux soins prénataux, aux traitements par les ARV adaptés (disponibilité, ruptures), aux moyens de surveillance (mesure de la CV, toxicité et tolérance des ARV, observance) et, au diagnostic précoce des enfants nés de mère infectée par le VIH ;
- le choix du mode d'allaitement ;
- la possibilité de résistance du VIH principalement à la névirapine et donc à l'efavirenz (résistance croisée), en particulier chez les multipares ayant reçu de la névirapine lors d'une grossesse antérieure ;
- enfin, les moyens humains et logistiques d'une prise en charge multidisciplinaire efficace.

Il s'agit donc de réaliser sur le terrain la prise en charge permettant de se rapprocher au maximum de ces moyens connus et efficaces de prévention de la TME, suivant les réalités logistiques, humaines et les thérapeutiques disponibles. C'est la raison pour laquelle les recommandations de l'OMS, depuis juillet 2013, sont appelées option B+, cumulées à celles de 2015, conseillant de traiter au plus tôt les personnes dépistées. Elles simplifient le schéma et permettent la délégation de tâche sur le terrain (figures 14 et 15). Il s'agit pour toute femme enceinte depistée VIH ou connue VIH et non traitée de débuter un traitement et de le poursuivre tout au long de la grossesse, de l'allaitemment et toute la vie, ce qui permet d'optimiser la prise en charge de la grossesse actuelle, des suivantes et de ne pas transmettre le VIH aux partenaires.

Figure 14. Les évolution des recommandations de l'OMS concernant la PTME de 2001 à 2013

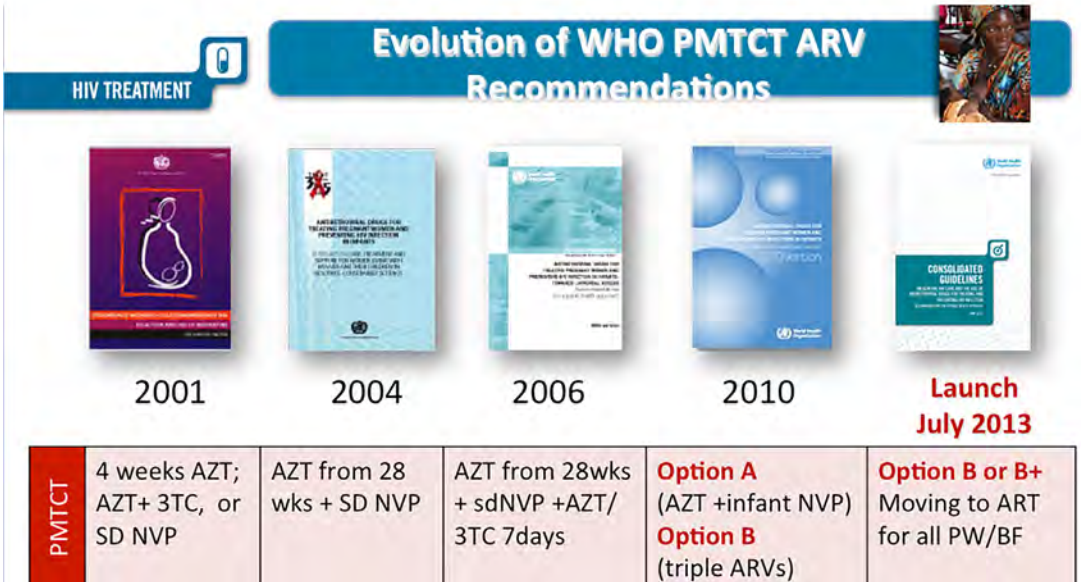


Figure 15. Alternative à la PTME

9.4.4. Prise en charge spécifique des femmes enceintes infectées par le VIH

La prise en charge dépend du moment du diagnostic de l'infection par le VIH, de l'âge gestationnel maternel et des paramètres immuno-virologiques s'ils sont disponibles.

Quelque soit le moment du diagnostic, avant la conception ou en cas de grossesse en cours, depuis 2015, il y a une indication du traitement par les ARV en multithérapie pendant la grossesse, poursuivi à l'accouchement et pendant l'allaitement. Puis, comme pour toute patiente, le traitement par par les ARV est poursuivi durant toute la vie.

Pour les pays ayant encore des critères d'inclusion au traitement par les ARV, la grossesse est une indication au traitement quel que soit le taux de CD4.

- En cas de prise en charge tardive, les ARV devront être administrés le plus tôt possible après le diagnostic et la césarienne programmée sera discutée. Si le dépistage a eu lieu pendant le travail, en plus de l'AZT IV administré

pendant l'accouchement, la mère recevra une dose unique de NVP et l'enfant bénéficiera d'un traitement par les ARV intensifié (trithérapie post-exposition).

- Au Sud, l'OMS propose deux régimes suivant les possibilités des pays. L'option B ou B+ (figure 15), qui est proche des protocoles du Nord, utilise les multithérapies pour la mère. Les ARV sont à débuter dès le diagnostic si celui-ci est fait au cours de la grossesse, même tardivement.

Modalités d'accouchement

- Il a été montré dans toutes les cohortes du Nord (Europe, France, États-Unis…) que la césarienne programmée (avant la rupture des membranes et le début du travail) réduisait le taux de transmission du VIH mais uniquement pour les femmes non traitées ou ayant un traitement ne permettant pas d'obtenir une CV plasmatique maternelle inférieure à 400 copies/mL à l'accouchement ou en fin de dernier trimestre de grossesse. Ce bénéfice n'existe plus pour les césariennes en urgence pour une raison obstétricale ni pour les femmes sous multithérapie avec une CV < 400 copies/mL.
- En milieu tropical ou dans des structures inadaptées, la morbidité et le risque lié à la césarienne sont supérieurs au bénéfice attendu en terme de transmission. Il semble logique de privilégier le traitement par les ARV en multithérapie avec un contrôle virologique et un accouchement par voie basse. Si le contrôle virologique n'est pas vérifiable, on peut ajouter un traitement prophylactique pendant l'accouchement par zidovudine et lamivudine ou ténofovir + lamivudine si ces molécules ne sont pas contenues dans la multithérapie qu'il faut poursuivre pendant le travail.

Prise en charge du nouveau-né

- L'enfant reçoit de l'AZT ou de la névirapine pendant 4 semaines, durée basée sur les traitements post exposition du VIH. Certains programmes raccourcissent cette durée si la mère a reçu un traitement par multithérapie pour une durée supérieure à 12 semaines ou le prolongent à 6 semaines dans les cas de traitement par monothérapie d'AZT chez la mère.
- En cas de risque de TME accru (pas de traitement maternel pendant la grossesse, dépistage et traitement tardif, CV maternelle > 1 000 cp/mL à 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou traitement maternel court, inférieur à 4 à 6 semaines) (figure 16), une multithérapie antirétrovirale sera administrée à l'enfant pendant 4 à 6 semaines. Une étude internationale récente a montré la supériorité d'une bithérapie zidovudine + névirapine ou d'une trithérapie zidovudine + lamivudine + nelfinavir par rapport à la monothérapie par zidovudine chez les enfants nés de mère dépistées en cours d'accouchement et n'ayant donc reçu aucun traitement pendant la grossesse.

Dépistage chez l'enfant né de mère infectée par le VIH

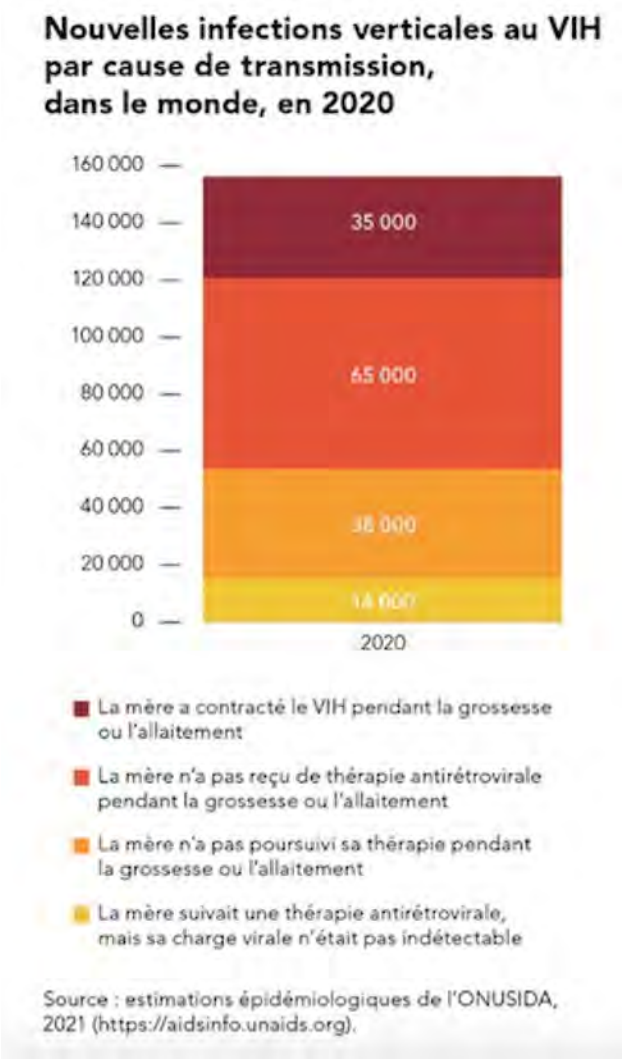
- Il est très important pour la prise en charge optimale du nouveau-né, pour les familles et pour les équipes prenant en charge les mères et les enfants, de faire le diagnostic du VIH le plus vite possible. Or les tests standards de dépistage ne permettent pas d'affirmer la non infection d'un enfant avant la clairance des anticorps maternels qui peut mettre 18 mois chez l'enfant. Avant cette date, c'est l'isolement du virus (ADN ou ARN) par PCR chez le nouveau-né qui permettra de conclure. Par ailleurs, cet isolement peut être négativé par le traitement prophylactique reçu par l'enfant (voir le paragraphe 3.4.2. Diagnostic de l'infection à VIH chez l'enfant).
- L'accès aux test PCR doit se développer dans tous les pays et pour les sites éloignés de centres de virologie, souvent situés dans les métropoles ; l'utilisation de prélèvements sur papier buvard (DBS pour Dry Blood Spot) permet un transfert plus aisé des prélèvements que le transport de tubes de sang.

Allaitement

- Dans les pays du Nord ou dans les pays ou l'allaitement artificiel est majoritairement recommandé ou réalisable dans de bonnes conditions, cette solution permet à l'enfant né indemne de VIH d'éviter la contamination.
- Dans les autres pays, l'allaitement artificiel, si il n'est pas choisi par la femme, peut être mal vécu ou dangereux s'il est mal utilisé ou non disponible. Il peut être source de discrimination ou de rejet familial ou social. Dans ce cas, l'allaitement maternel, qui permet un apport nutritionnel idéal, peut être « protégé » par les ARV. Des données récentes permettent deux options aux mères et à leurs enfants qui, pour des raisons économiques, culturelles, sociales (stigmatisation) ou sanitaires, sont dans l'impossibilité de garantir une alimentation et un sevrage. Ces options évitent le choix dramatique d'avoir à allaiter avec un lait infecté et potentiellement de transmettre le VIH ou de voir l'enfant atteint de malnutrition ou de pathologies infectieuses graves :
  - la première est, pour les enfants négatifs à la naissance, de poursuivre un traitement maternel par multithérapie efficace (B+), surveillé pour la tolérance, l'efficacité et sans rupture pendant toute la durée de l'allaitement ; cette durée doit être si possible limitée à 6 mois avant le sevrage ; le traitement par les ARV doit être poursuivi si un allaitement mixte est pratiqué ;

- la deuxième est un traitement prophylactique de l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement ; la molécule la plus utilisée dans cette indication est la névirapine (voir les recommandations OMS) ; des études comparant plusieurs régimes d'ARV en prophylaxie pendant l'allaitement ont montré de bons resultats avec le lopinavir ou la lamivudine pour l'enfant.

Figure 16. Causes évitables de transmission périnatale du VIH en 2020 (150 000 enfants infectés)



En cas d'infection par le VIH2

- Le VIH2 est classiquement moins transmis de façon verticale que le VIH1. Cependant, le risque de TME existe et les particularités du VIH2 rendent la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH2 problématique. Méconnaître une infection VIH2 et l'identifier comme VIH1 n'est pas rare et mène à des erreurs de prise en charge.
- Il est difficile de réaliser et d'interpréter les mesures de CV chez la mère et de faire le diagnostic chez le nouveau-né : il faut s'adresser à des laboratoires spécialisés, très peu nombreux. Il faut poser les indications thérapeutiques sur le taux de CD4 maternel.
- Du fait de la résistance naturelle du VIH2 aux INNTI, il ne faut pas utiliser la névirapine ou l'efavirenz qui font partie des premières lignes de traitement standard de tous les programmes. Les INTI et les IP peuvent être utilisés (lopinavir, darunavir) mais il semble que l'atazanavir ait une action réduite sur le VIH2.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

OMS :
www.who.int/publications/i/item/9789240031593
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250576/1/WHO-HIV-2016.05-fre.pdf
https://www.who.int/fr/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1
https://www.afro.who.int/sites/default/files/2019-08/HIV_DrugRes_160819_FR.PDF
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345326/9789240034655-fre.pdf?sequence=1

Recommandations françaises CNS 2019 :
https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

ONUSIDA :
www.unaids.org
https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021_unaids_data
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-strategy-2021-2026_fr.pdf
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019_global-aids-report_western-and-central-africa_fr.pdf

Fonds mondial :
https://www.theglobalfund.org/fr/

Matériel pédagogique :
www.aids-images.ch et www.imea.fr

Infection par HTLV

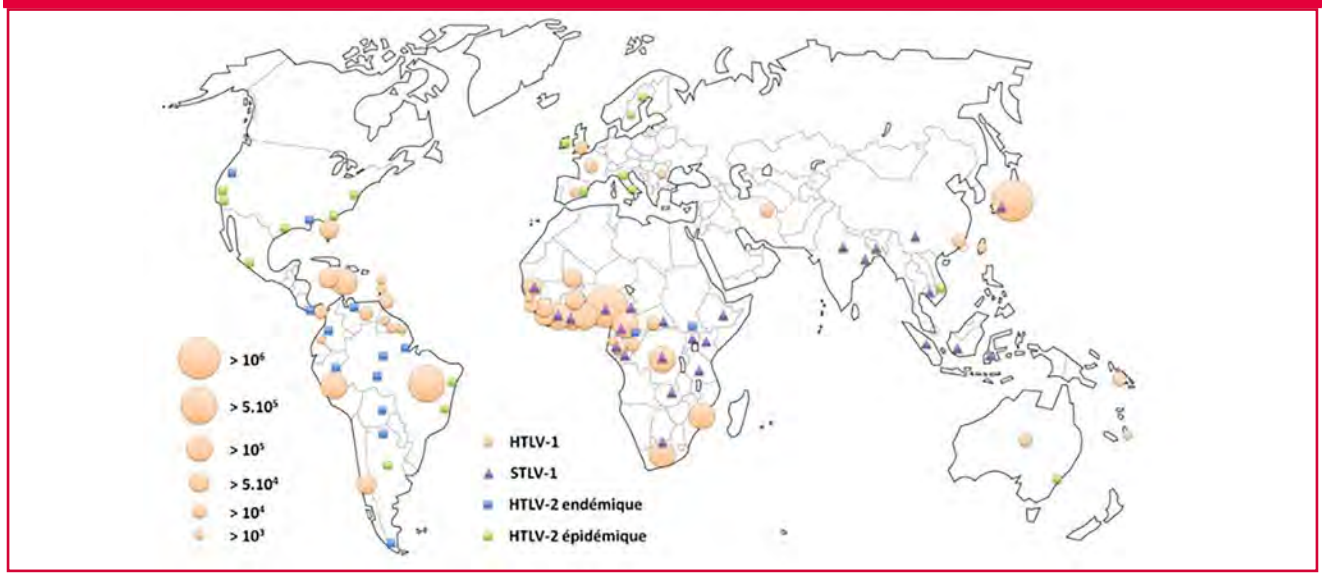
1. Épidémiologie

Les virus « human T-lymphotropic virus » sont des rétrovirus appartenant à la sous-famille des oncovirus.

On estime entre 10 à 20 millions le nombre de personnes infectées par le virus HTLV-1. Ce virus est fréquent dans l'extrême Sud du Japon, les Caraïbes, les Antilles Françaises, le Moyen-Orient, l'Australie, la Papouasie - Nouvelle Guinée et en Afrique. On observe un gradient de séropositivité HTLV-I du nord de l'Afrique à l'Afrique centrale allant de 0,1 à 0,5 % à plus de 5 % dans la population générale adulte des zones de forêt du Cameroun, du Gabon ou du Congo.

Les principales caractéristiques épidémiologiques de ce virus sont sa répartition en foyer (familial et/ou villageois) et l'augmentation régulière de la séroprévalence en fonction de l'âge et une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes au sein de ces foyers. La transmission se fait de la mère à l'enfant, le lait jouant un rôle majeur (taux de transmission de l'ordre de 20 % qui passe à 2 % en cas d'allaitement artificiel). La transmission sexuelle est possible et l'homme contamine plus souvent la femme, expliquant la plus forte prévalence chez les femmes. Le HTLV-1 se transmet aussi par voie parentérale : toxicomanie, transfusion. Le dépistage systématique chez les donneurs de sang est pratiqué aux États-Unis, au Japon et depuis 1992 en France métropolitaine et aux Antilles Françaises depuis 1989. Le HTLV-2, très voisin du HTLV-1, est endémique chez les Amérindiens et chez certains Pygmées d'Afrique Centrale ; il infecte les toxicomanes (UDIV) aux États-Unis et en Europe. L'origine du HTLV-1 est simienne et le STLV-I est retrouvé un peu partout dans le monde (figure 1).

Figure 1. Prévalence mondiale des HTLV et du STLV (A. Gessain et al. HAL Open Science) https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03208253 Mai 2021



2. Physiopathologie

Le virus HTLV-1 est responsable de deux entités cliniques : une maladie neurologique : la paraparésie spastique tropicale (PST), une forme particulière de lymphome/leucémie T de l'adulte, et de quelques tableaux plus rares.

3. Clinique

L'incubation est très longue et les manifestations cliniques sont rares, si bien que la très grande majorité des séropositifs sont asymptomatiques. Environ un séropositif sur cent, voire mille, développe une pathologie 20 à 30 ans après la contamination.

Le spectre clinique est largement dominé par deux entités cliniques.

3.1. Leucémie à cellule T de l'adulte (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers »)

L'ATLL ou Adult T-cell Leukemia/lymphoma est une forme agressive de lymphome non Hodgkinien chimio-résistant et de pronostic très péjoratif se manifestant par :

- une leucémie et/ou lymphome comportant une infiltration médullaire, des lymphadénopathies, des lésions cutanées et une hépatosplénomégalie ;
- une hypercalcémie et des lésions osseuses lytiques ;
- une immunodépression entraînant des infections opportunistes et à pyogènes.

La médiane de survie est inférieure à un an.

3.2. Myélopathie/paraparésie spastique tropicale

Elle se traduit par l'apparition progressive d'une faiblesse et d'une spasticité des membres inférieurs associées à une hyperréflexie et un signe de Babinski. Les signes sensitifs sont mineurs.

L'association avec une alvéolite à lymphocyte T8 est possible. L'évolution se fait après plusieurs années vers l'incontinence urinaire et fécale et la paralysie des membres inférieurs. Les anticorps anti-HTLV-I sont mis en évidence dans le LCR.

3.3. Autres manifestations cliniques

Immunodéficience se révélant par un tableau d'anguillulose maligne avec charge parasitaire majeure, intestinale et/ou extra-intestinale (poumons, SNC…).

Dermatite infectieuse : très rare, elle n'est décrite que chez les enfants vivant en zone d'endémie.

D'autres atteintes à composante inflammatoire ou infectieuse ont été décrites telles que : uvéites récurrentes, paralysie faciale, polymyosite, etc.

4. Diagnostic

Il repose sur la détection immuno-enzymatique (ELISA) des Ac anti-HTLV, confirmée par Western blot ou par PCR-ADN permettant de différencier le HTLV-1 du HTLV-2. Un ADN proviral élevé est un marqueur de pronostic péjoratif des myélopathies.

5. Traitement

La leucémie/lymphome T de l'adulte est d'un très mauvais pronostic à court terme. Elle nécessite le traitement de l'hypercalcémie souvent cause de décès. La chimiothérapie est relativement peu efficace et ne se conçoit qu'en centre spécialisé. Pour la paraparésie spastique tropicale, des traitements par les corticoïdes ont été proposés après déparasitage couvrant l'anguillulose et recherche systématique d'une tuberculose associée. Les antirétroviraux n'ont pas d'intérêt.

6. Prévention

Elle repose sur la contre indication de l'allaitement maternel, sur la sécurité transfusionnelle par le dépistage des anticorps anti-HTLV dans les zones endémiques et sur le traitement précoce de l'anguillulose sur ce terrain.

Sites web recommandés (accès libre) concernant le chapitre :

http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/htlv-i

http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00021234.htm

Hépatites virales

Dans ce chapitre sont abordées les hépatites dus à des virus ayant un tropisme principal pour les hépatocytes. Il s'agit des hépatites virales dites "alphabétiques" : A, B, C, D (delta) et E. Au cours d'autres viroses, l'atteinte hépatique est transitoire ou minime, en général bénigne, n'évoluant pas vers le chronicité et n'étant qu'une des localisations de la maladie (voir le paragraphe 1.6).

En 2019, selon l'Organistation Mondiale de la Santé (OMS), seulement 3 des 47 pays de la région Afrique étaient en voie d'éliminer l'hépatite virale, selon un classement qui est la première analyse de la prévalence de l'hépatite et de la réponse à cette maladie qui touche une personne sur 15 dans la région.

Le diagnostic d'hépatite virale, aiguë ou chronique, dans les pays à ressources limitées, est habituellement évoqué devant un ictère (élévation de la bilirubine conjuguée) ou/et une élévation marquée des transaminases (ALAT et ASAT) à plus de dix fois le taux normal (N) pour la forme aiguë et plus souvent modérée, à 1,5 N pour la forme chronique fibrosante. La prise en charge actuelle des hépatites dans les pays à ressources limitées est marquée par certains points émergeants :

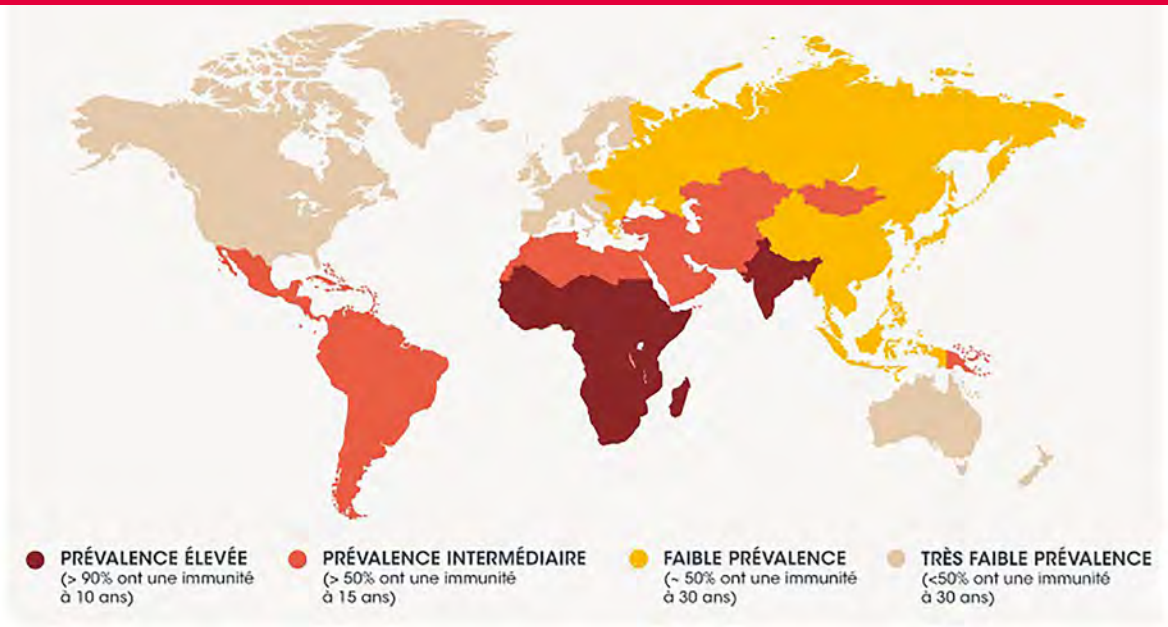
- la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) se maintient à un haut niveau en Afrique (8 %) avec 750 millions de personnes infectées par le VHB et 65 millions vivant avec une forme chronique ;
- la plupart des molécules efficaces contre le VHB y restent d'accès difficile, en dehors du contexte de la co-infection VIH-VHB alors que l'OMS considère toujours la lutte contre les hépatites virales comme l'une des quatre priorités de santé publique mondiale ; depuis l'appel de Dakar de 2011, l'OMS déploie un programme de contrôle du VHB chronique et relance la vaccination des nouveau-nés et des enfants ;
- guérir et éliminer en quelques semaines le virus de l'hépatite C (VHC) n'est plus le privilège des pays riches. Le traitement universel et l'accès en tout lieu aux molécules pangénotypiques est en cours. "L'open access" négocié avec les firmes et la fabrication locale de génériques contribuent à contrôler l'émergence du VHC de génotype 4 en Afrique tropicale et au Moyen-Orient (Égypte...).

1. Épidémiologie

1.1. Hépatite A

- Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus ARN appartenant à la famille des picornavirus, hautement endémique dans les zones les plus précaires des pays à faibles revenus.
- La transmission est féco-orale, de personne à personne, et par les aliments contaminés ("péril fécal"). La transmission parentérale est exceptionnelle (tableau 1a).
- La période d'incubation est en moyenne de 28 jours (15-45 jours) et l'excrétion fécale est maximale avant la phase des symptômes (tableau 1b).
- La prévalence des anticorps spécifiques dans une population d'âge donné est en rapport direct avec le niveau d'hygiène. L'infection est cosmopolite (figure 1) avec des variations de prévalence régionales expliquant les bouffées épidémiques lors des déplacements internationaux et le risque de formes graves chez le voyageur adulte non vacciné. En Afrique et dans les pays à ressources limitées les plus pauvres, l'hépatite virale A est une infection quasi obligatoire durant l'enfance expliquant que la plupart des adultes soient naturellement immunisés. Dans les pays émergents (Asie du S-E, Inde, Brésil…), en transition sanitaire, cohabitent des populations aisées vivant dans de bonnes conditions d'hygiène dont les enfants sont peu infectées par le VHA et des populations pauvres chez qui la fréquence de l'infection et de l'excrétion fécale est élevée, risquant de contaminer les plus riches.
- Selon l'OMS, il y aurait 1,4 million de cas d'hépatite A par an dans le monde. Les épidémies peuvent provoquer des pertes économiques importantes dans les pays ou l'immunité naturelle de groupe est faible ou intermédiaire (Asie, Amérique du Sud). L'hépatite A est responsable de 0,5 % des décès dus aux hépatites virales en général.

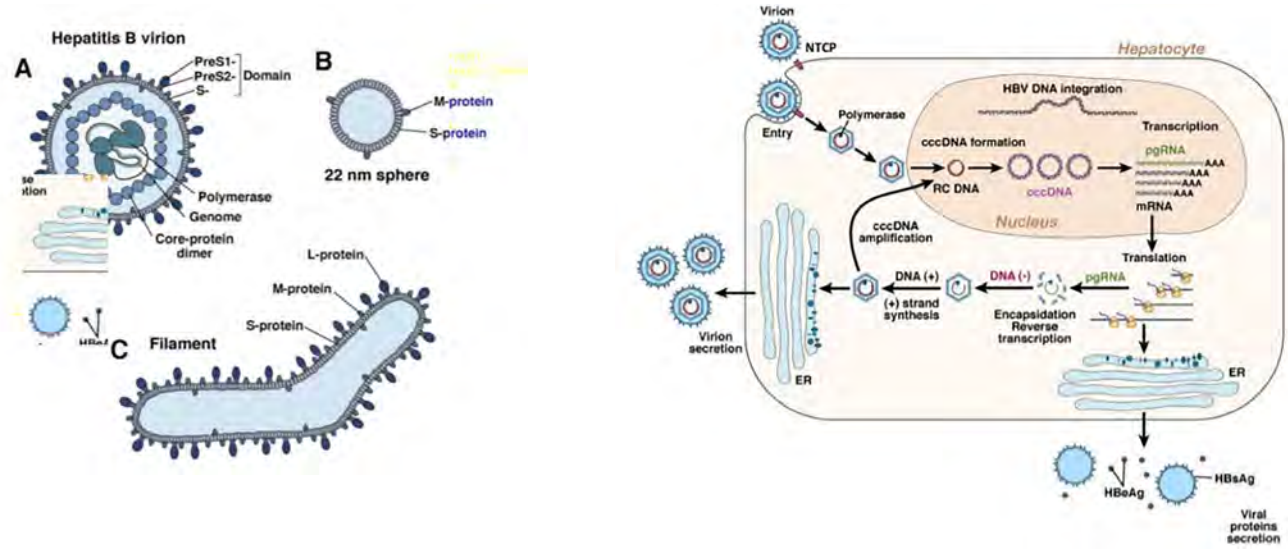
Figure 1. Prévalence mondiale de l'infection par le VHA (Sanofi Pasteur)



1.2. Hépatite B

- Le VHB (Hepadnavirus) est un virus à ADN (figure 2) composé de deux parties : la particule centrale (core) et l'enveloppe (surface) qui portent chacune leurs spécificités antigéniques (HBs pour la surface, HBc et HBe pour le « core ») (figure 2). Il peut s'intégrer au génome des hépatocytes et le déréguler, favorisant ainsi la survenue du carcinome hépato-cellulaire (CHC).

Figure 2. Structure et réplication du VHB

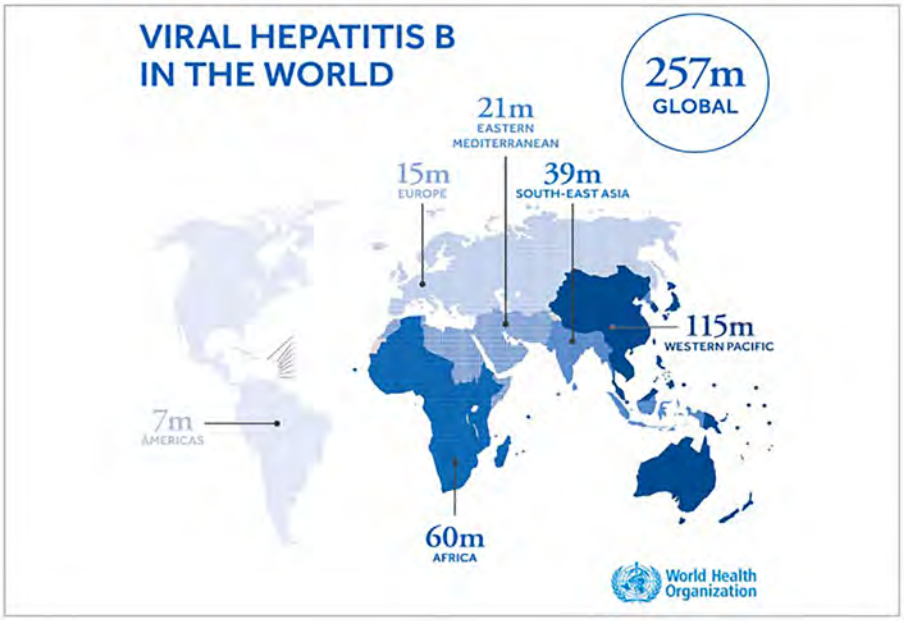


- La transmission du VHB est principalement parentérale (transfusion, gestes médico-chirurgicaux ou traditionnels type circoncision ou scarification…), toxicomanie IV, sexuelle et materno-foetale (tableau 1a). La transmission au nouveau-né se fait à l'accouchement et elle est d'autant plus importante que la mère a une forte charge virale de VHB. La vaccination du nouveau-né contre le VHB et l'injection éventuelle de gamma globulines spécifiques anti-VHB doivent donc être faites dés la naissance si la mère est porteuse du virus. La transmission sexuelle est limitée dans les zones d'hyperendémie, telle que l'Afrique tropicale ou l'infection survient préférentiellement dans l'enfance et justifie l'introduction de la vaccination contre le VHB le plus tôt pos-

sible dans les calendriers vaccinaux des pays. La fréquence du portage chronique de l'hépatite B est plus élevée en Afrique tropicale que sur d'autres continents. D'autres facteurs de risques s'y sont substitués depuis, comme sus-cités. Le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux que le VIH et représente un important risque professionnel pour les agents de santé des pays à ressources limitées.

- L'incubation est de 30 à 120 jours. L'origine de la contamination est souvent inconnue ou difficilement identifiable (tableau 1b).
- L'infection par le VHB est cosmopolite (figure 3). Environ 240 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (définie comme la positivité pour l'antigène de surface de l'hépatite B pendant au moins 6 mois).
- Plus de 780 000 personnes meurent chaque année année des suites d'une infection par l'hépatite B notamment de cirrhose ou de cancer du foie. Le VHB est responsable d'1,2 million de décès par an dans le monde. Les zones de forte endémicité couvrent l'Afrique (> 10 % de porteurs d'AgHBs dans la population adulte), l'Asie (8 à 10 % de porteurs chroniques) et l'Amazonie. L'endémicité est moyenne en Amérique du Sud, au Moyen-Orient et dans le sous-continent indien, les porteurs chroniques y représentant 2 à 5 % de la population.
- En Afrique, 80 % des CHC seraient imputables au virus de l'hépatite B. En 2013, 183 États Membres de l'OMS vaccinaient les nourrissons contre l'hépatite B dans le cadre de leurs calendriers vaccinaux et 81% des enfants recevaient le vaccin. Cela représente une augmentation substantielle de la couverture vaccinale par rapport à celle observée dans les 31 pays bénéficiaires en 1992, année où l'Assemblée mondiale de la Santé avait adopté une résolution préconisant la vaccination contre l'hépatite B à l'échelle mondiale. L'évaluation de la prévalence de l'hépatite B concerne aussi celle de la co-infection VIH-VHB avec ses applications diagnostiques et thérapeutiques.

Figure 3. Prévalence mondiale de l'infection par le VHB (OMS)



1.3. Hépatite C

- Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN (VHC) dont la transmission se fait principalement par voie parentérale (tableau 1a).
- Comme pour le VHB, dans près de 35 % des cas aucun facteur de risque de contamination connu n'est retrouvé. Le VHC se transmet par contact avec le sang d'une personne infectée. La transmission fœto-maternelle, comme sexuelle, est faible mais non nulle et considérablement accrue en cas de co-infection par le VIH. Outre l'évolution génotypique qui révèle une augmentation de fréquence du génotype 4, il a été souligné que d'autres pratiques pouvaient accroître la prévalence du VHC dans les pays à ressources limitées tel que l'usage de drogues injectables, comme récemment identifié au Sénégal.
- L'incubation moyenne varie de 15 à 90 jours (tableau 1a).

- Environ 130 à 170 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le VHC et plus de 350 000 d'entre eux meurent chaque année de maladies du foie liées à l'hépatite C. La prévalence du VHC est surtout élevée en Afrique où le rôle de la transmission parentérale dans les centres de santé est évoqué (figure 4). La très haute prévalence du VHC en Egypte (22 %) est attribuée à une transmission parentérale massive lors de traitements de masse par un antibilharzien injectable durant les années 70. La répartition des génotypes (figure 5) a un intérêt épidémiologique mais l'utilisation actuelle de traitements pan génotypiques a réduit l'identification des génotypes chez les patients.

Figure 4. Taux d'incidence du VHC (OMS)

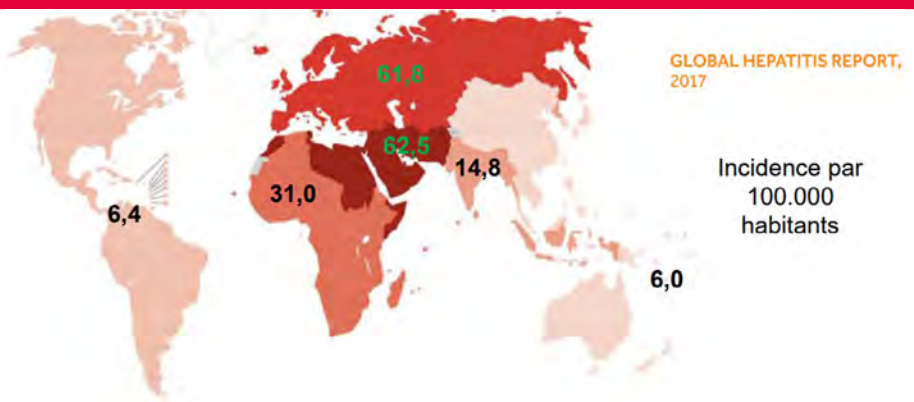
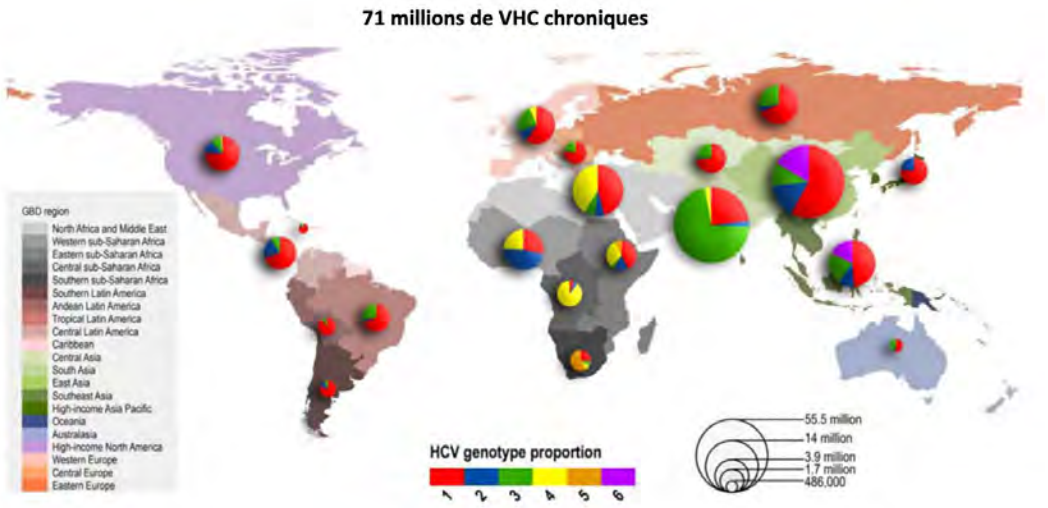


Figure 5. Répartition des génotypes du VHC (Hepatology 2015)



1.4. Hépatite D

- Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un virus à ARN, défectif, c'est-à-dire nécessitant l'infection préalable par le VHB ou une co-transmission.
- Les modes de transmission du VHD sont les mêmes que ceux du VHB (tableau 1a).
- L'incubation est de 30 à 45 jours (tableau 1b).
- Le VHD paraît endémique dans certaines régions d'Afrique (Gabon, Sénégal, Mauritanie…). Cette infection doit être évoquée systématiquement chez un porteur de l'Ag HBs, mais l'accès au dépistage virologique est, dans les pays à ressources limitées, limité aux laboratoires de recherche.

1.5. Hépatite E

- Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN.

- Sa transmission est, comme pour l'hépatite A, essentiellement féco-orale, surtout hydrique (tableau 1a). La transmission interhumaine est rare. Le VHE est une zoonose avec au moins 4 génotypes (G) et 1 seul sérotype. Les G1 et G2 sont retrouvés chez l'homme alors que les G3 et G4 circulent dans plusieurs espèces animales (porc, sanglier, daim...).
- La durée d'incubation est de 10 à 40 jours (tableau 1b).
- La maladie est cosmopolite et concernerait 2,5 milliards d'individus dans le monde. Elle est présente en Afrique, en Asie et en Amérique latine (figure 6). Elle est beaucoup plus rare en Europe et en Amérique du Nord à l'exception des voyageurs venant des zones de haute endémie (figure 6). Des épidémies ont été observées en Asie centrale et en Asie du Sud-Est, en Afrique du Nord et de l'Ouest au Mexique ainsi qu'en Europe par consommation de charcuterie. En 2020, on estimait à 20 millions les nouvelles infections dans le monde dont 3,3 millions de cas symptomatiques. En 2015, les 44 000 décès par VHE représentaient 3,3 % des décès liés à l'ensemble des hépatites virales.
- Dans les zones de concentration humaine (camps de réfugiés...) sans sécurité alimentaire ni hygiène de l'eau l'hépatite virale E est endémo-épidémiques.

Figure 6. Niveaux d'endémicité de l'infection par le VHE (d'après CDC 2018)

1.6. Autres virus

D'autres virus moins hépatotropes peuvent être à l'origine de cytolyse aiguë : le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), les virus herpétiques (HSV), les arbovirus, surtout le virus de la fièvre jaune et de la dengue, les virus des fièvres hémorragiques (Lassa, Marburg, Ebola) et de la rougeole.

2. Physiopathologie

La multiplication virale est en elle-même peu cytopathogène : c'est la réaction de l'hôte à l'infection qui explique les lésions hépatiques et, pour le VHB, l'extraordinaire polymorphisme de l'hépatite. Il est généralement admis que l'élimination des hépatocytes infectés est sous la dépendance de mécanismes immunologiques cellulaires et humoraux. La nature et la qualité de cette réponse immune obéissent à un déterminisme génétique probablement multifactoriel aboutissant schématiquement, pour le VHB, à quatre types de relation hôte/virus.

2.1. La réaction immune de l'hôte est forte

Elle se traduit par l'élimination des virus circulants et des hépatocytes infectés : c'est l'hépatite aiguë qui guérit spontanément dans 60 à 80 % des cas. La réaction peut être suraiguë, s'accompagnant d'une nécrose hépatocellulaire massive à l'origine d'hépatite fulminante souvent mortelle s'il n'y a pas de possibilité de greffe de foie.

2.2. La réaction immune de l'hôte est faible mais adaptée

L'infection reste asymptomatique et évolue vers la guérison.

2.3. La réaction immune de l'hôte est faible et inadéquate

Il s'installe une tolérance partielle combinant la réplication prolongée du VHB (Ag HBs persistant) et une destruction à bas bruit du tissu hépatique. Cette situation d'hépatite chronique peut se prolonger des mois, voire des années, en évoluant vers la cirrhose post-hépatitique (photos 1, 2 et 3). Le risque d'évolution vers la chronicité est d'autant plus important que la contamination a eu lieu tôt dans la vie, en particulier de la mère à l'enfant. C'est au cours de cette longue durée, et probablement sous la dépendance de cofacteurs (toxiques, génétiques, alimentaires), que peut se produire la transformation hépatocellulaire conduisant au CHC (figures 7 et 10). A noter que le risque de CHC dans le modèle de l'hépatite B existe même en l'absence de cirrhose. L'ingestion de flatoxines ou myxotoxines telle que l'aflatoxine B1ou B2, moisissure se développant sur les céréales mal conservées, est un cofacteur de carcinogénèse hépatique répandu en milieu africain. Le risque de décès par cirrhose ou cancer du foie dus au virus de l'hépatite B est approximativement de 25 % chez le porteur adulte chronique si l'infection a eu lieu pendant l'enfance.

Figure 7. Taux d'incidence annuel standardisé du carcinome hépato-cellulaire (Globocan 2018)

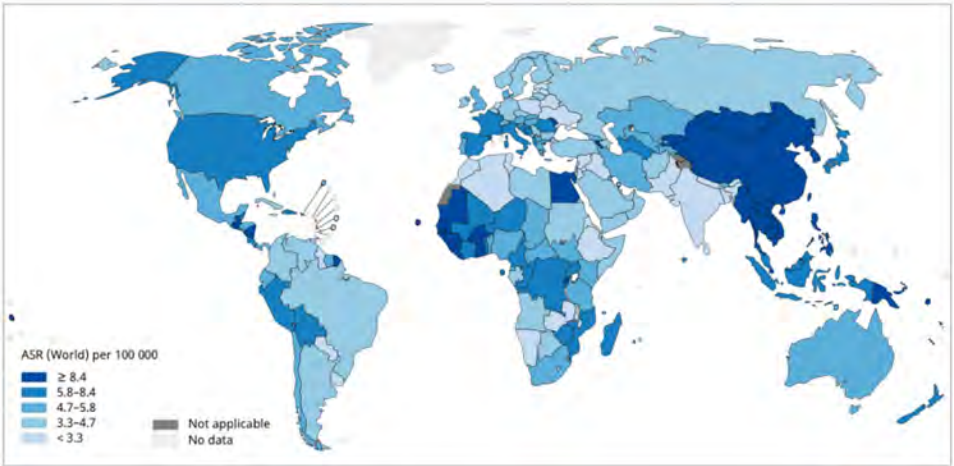


Photo 1. Cirrhose virale du foie avec hypertension portale : circulation veineuse collatérale et ascite

Photo 2. Cirrhose macronodulaire post hépatitique en laparoscopie

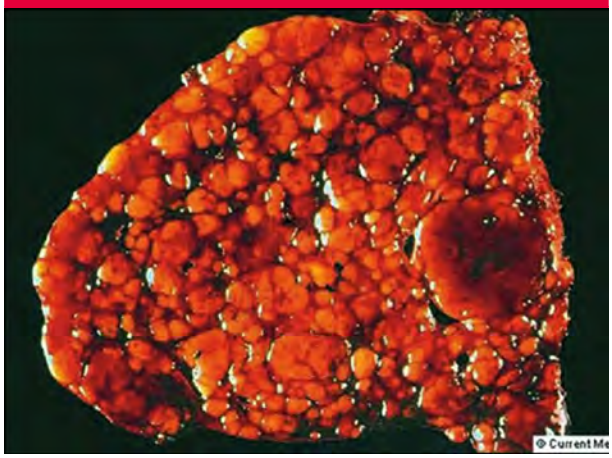
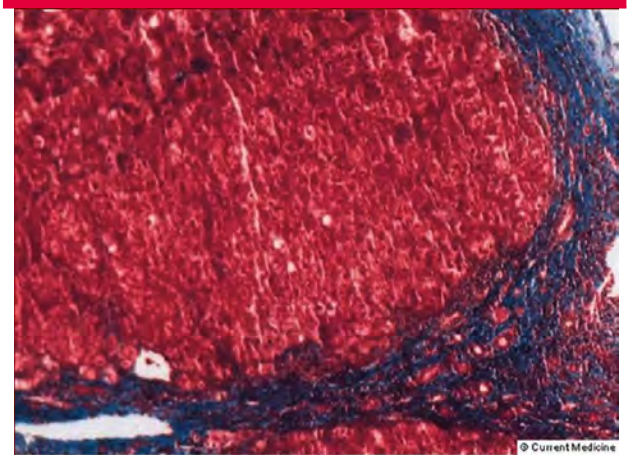


Photo 3. Cirrhose macronodulaire due au VHB : histologie de biopsie de foie



2.4. La réaction immune de l'hôte est nulle

Cette situation est celle des porteurs chroniques asymptomatiques tolérant parfaitement une réplication parfois massive du VHB. Ces porteurs chroniques sont une source importante de transmission du VHB.

3. Clinique

Les formes cliniques des hépatites virales sont peu différentes dans les pays à ressources limitées de celles observées en dehors des zones tropicales. Tous les virus (tableau 1b) sont potentiellement responsables d'une hépatite aiguë. Seuls les virus B, C et D sont à l'origine d'une évolution vers la chronicité. L'évolution chronique de l'hépatite E est exceptionnelle, observée chez des patients immunodéprimés.

Tableau 1a. Caractéristiques des hépatites virales

Hépatite	A	B	C	D	E
Voies de transmission					
Orale	+++	+	-	-	+++
Sang (parentérale, mère-enfant, usage de drogues IV…)	-	+++	+++	+++	+
Sexuelle	+/-*	+++	+**	+++	-
Produits contaminants					
Selles	++++	-	-	-	++++
Sang et dérivés	-	++++	++++	++++	-
Secrétions génitales	-	+++	+/-**	+++	?

*sexe oro-génital, ** sexe anal traumatique (sang)

Tableau 1b. Caractéristiques des hépatites virales					
Hépatite	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**
Clinique					
Incubation en semaine	2 à 4	4 à 28	> 4	4 à 12	2 à 12
Fréquence des symptômes	10 %	20 %	5 à 10 %	> 20 %	10 %
Hépatite fulminante	1/1000	1/1000	Très rare	10 %	0,4-2 % [1]
Chronicité (augmente avec l'âge et le terrain)	-	10 à 20 %	> 50 %	> 50 %	si ID
Biologie virale des hépatites					
Antigènes = Ag sériques		HBs, HBe		Ag Delta	
Anticorps = Ac sériques	Anti-VHA IgM, Ig G	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Anti-VHC	Anti-VHD	Anti-VHE
Charge virale par PCR	Sang + Selles +++	Sang +++	Sang +++	Sang +++	Sang+ Selles +++

[1] jusque 20 % en cas de grossesse

3.1. Hépatites graves

Ces hépatites fulminantes ou secondairement aggravées sont caractérisées par une mesure du taux de prothrombine inférieur à 50 % (TP < 50 %).

Hépatite aiguë sévère : TP < 50% ou INR > 1,7.

Hépatite fulminante : délai ictère - encéphalopathie hépatique < 15 jours.

Hépatite subfulminante : délai ictère - encéphalopathie entre 15 jours et 3 mois.

Le risque d'hépatite grave se retrouve plus volontiers en cas :
- d'hépatite A chez l'adulte (figure 8) ;
- d'hépatite B (figure 9) ;
- d'hépatite E chez la femme enceinte ;
- de surinfection delta d'une hépatite B ;
- de réactivation d'une infection latente par le VHB notamment en cas d'immunosuppression ou d'infection associée (VIH, grossesse, chimiothérapie, tuberculose…).

Figure 8. Evolution de l'hépatite virale A chez l'adulte et l'adolescent (d'après J. Jung)

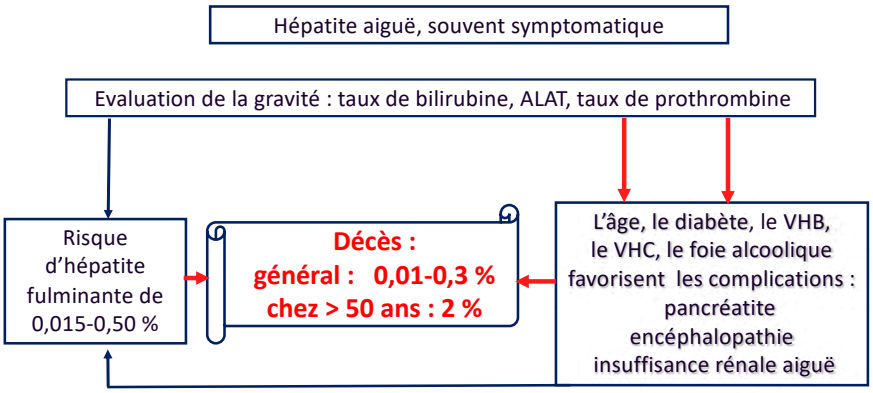
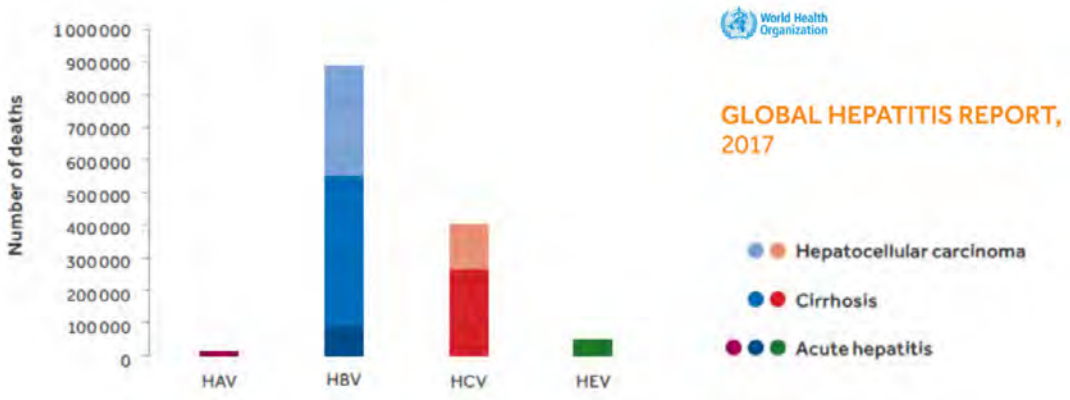


Figure 9. Principales complications des hépatites A, B, C et E (OMS)



3.2. Formes cholestatiques

Toute hépatite virale ictérigène comporte une part de cholestase. Le terme d'hépatite cholestatique correspond aux formes cliniques associant ictère, prurit intense et élévation importante des phosphatases alcalines. Le problème diagnostique est de pouvoir éliminer un obstacle sur la voie biliaire principale. L'évolution de ces formes cholestatiques est généralement lente, voire biphasique pour l'hépatite A. Le taux de passage à la chronicité n'est pas plus élevé que pour les formes non cholestatiques.

3.3. Formes ictériques

Elles s'observent dans environ 10 % des cas en cas d'infection par le VHA, le VHB et le VHC, plus fréquemment en cas d'infection par les virus E et Delta. C'est dans les formes ictériques (photo 4) que l'on observe le plus souvent des signes tels que la fièvre, l'asthénie, les arthralgies et l'urticaire. Ces symptômes peuvent être présent quelques jours avant l'ictère : c'est la phase pré-ictérique. Outre un ictère, peuvent exister une hépatomégalie, une hépatalgie à la palpation, une oligurie.

Photo 4. Forme ictérique d'hépatite virale : ictère conjonctival

3.4. Formes symptomatiques diverses

Les formes anictériques sont les plus fréquentes. A l'inverse il existe, notamment dans le cas du VHB, des formes associées à une polyarthrite pouvant simuler un tableau de connectivite, de péri-artérite noueuse, à une aplasie médullaire, à une anémie hémolytique et dans le cas du VHC à une neuropathie, un livedo, une cryoglobulinémie, un sur-risque de lymphome (discuté), une augmentation de fréquence des troubles neuro-cognitifs.

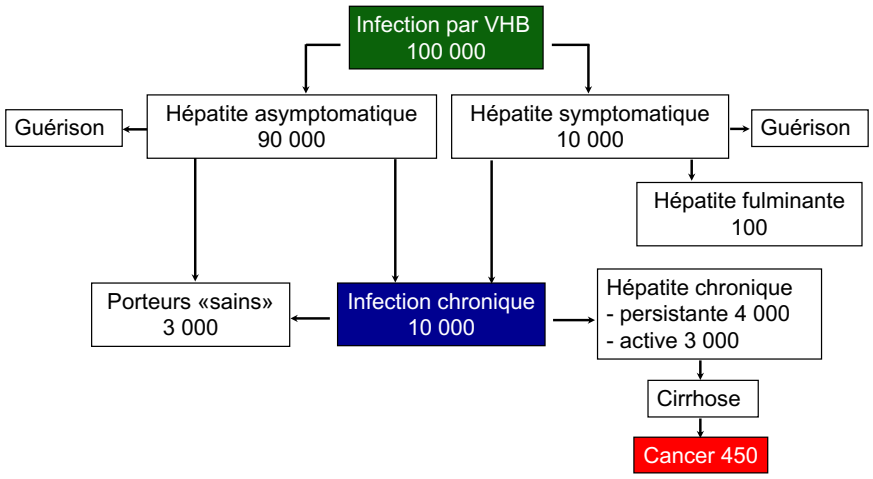
3.5. Formes prolongées ou à rechutes

Dans certains cas, l'évolution bio-clinique se prolonge jusqu'à 3 à 4 mois pour finalement guérir. Des formes bi-phasiques sont observées dans 10 à 15 % des hépatites A et 5 à 10 % des hépatites B.

3.6. Formes chroniques

Au cours des hépatites B, C et delta une évolution qui se prolonge au delà du 6e mois (délai théorique) fait porter le diagnostic d'hépatite chronique. La plus fréquente des hépatites chroniques est l'hépatite C (50 à 70 %) dont l'évolution vers la cirrhose se fait dans 20 % des cas en 20 ans environ. Dans l'évolution de l'hépatite B, une hépatite chronique ne se développe généralement que si l'Ag HBs persiste dans le sang bien que des formes sévères de fibrose ont été décrites chez des personnes HBs - et anti HBc + (hépatite B occulte) avec une faible réplication de l'ADN du VHB. Parmi les 2 à 10 % de porteurs chroniques de l'Ag HBs, 50 à 70 % évoluent vers l'hépatite chronique B. La cirrhose expose à un risque de développement du CHC avec une incidence annuelle évaluée entre 2 et 5 % (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers » et la figure 9). Au cours de l'infection par le VHB, le CHC peut survenir sans passage par le stade de cirrhose.

Figure 10. Evolution de l'infection par le VHB (d'après JP. Benhamou)



3.7. Co-infections

3.7.1. Co-infection VIH-VHC

Elle peut se traduire en cas d'immunodépression sévère par une maladie VHC plus grave avec un taux plus élevé de passage à la cirrhose, un délai d'apparition de la cirrhose plus court, un taux de complications une fois la cirrhose installée plus important, une moindre réponse durable à l'interféron en monothérapie quand il est encore utilisé et une charge virale VHC plus élevée qui rend compte de l'accroissement important du risque de transmission materno-fœtale du VHC en cas de co-infection avec le VIH (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »). Lorsque l'infection à VIH est dépistée et traitée tôt l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC est peu différente de celle de la monoinfection.

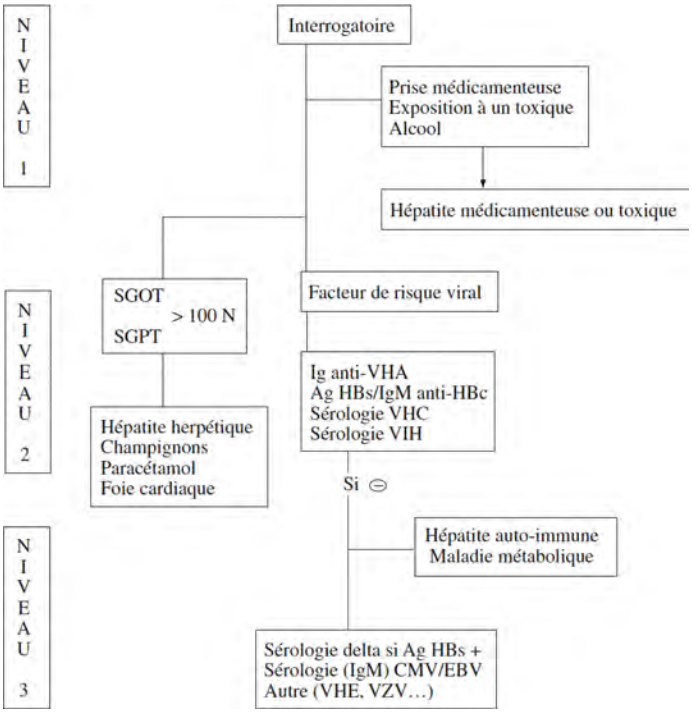
3.7.2. Co-infection VIH-VHB

Elle présente aussi certaines particularités : réactivation en cas d'immunodépression sévère chez les porteurs d'anticorps (anti-HBs+/anti-HBc+) et en cas d'antigène HBs négatif, vitesse de progression vers la cirrhose plus élevée, moindre efficacité de la vaccination corrélée avec la baisse des lymphocytes T CD4+ et évolution plus fréquente vers la chronicité.

4. Diagnostic

Les principaux marqueurs séro-virologiques nécessaires au diagnostic des hépatites virales sont résumés dans le tableau 1b et dans l'arbre décisionnel de la figure 11.

Figure 11. Arbre décisionnel face à une hépatite virale



4.1. Hépatite A

Le diagnostic est épidémio-clinique, confirmé par la présence d'anticorps anti-VHA de type IgM durant quelques semaines - mois puis de type IgG persistants.

4.2. Hépatite B

- Le diagnostic comprend des différents marqueurs sérologiques. Le diagnostic d'une infection aiguë par le VHB repose, en pratique clinique, sur la détection d'IgM anti-HBc et de l'antigène HBs s'il n'a pas encore disparu (tableau 2).

Tableau 2. Interprétation des marqueurs sérologiques de l'hépatite virale B

AgHBS	Anti-HBs	Anti-HBc	Diagnostic du type d'infection par le VHB
+	-	+	Infection récente ou portage chronique (si évolution > 6 mois)
-	+	-	Protection post vaccinale
-	-	-	Pas de contact avec le VHB. Indication de la vaccination selon le programme vaccinal national
-	-	+	Infection ancienne avec clairance des Ac anti-HBs (intérêt du dosage de l'ADN du VHB) ou hépatite aiguë en phase de « fenêtre » avant l'apparition d'Ac anti-HBs

- Le diagnostic de portage chronique de l'AgHBs est difficile et, en l'absence de techniques de détection de l'ADN VHB par PCR, affirmé sur la présence de l'AgHBs et la négativité du test de quantification de l'ADN VHB (niveau 3). De plus, une réplication du VHB à bas bruit peut exister chez des patients AgHBs - mais anti-HBc+.

4.3. Hépatite C

- La détection d'Ac anti-VHC dans le cadre d'une hépatite aiguë est souvent tardive (vers 12 semaines) et impose donc le recours à la PCR pour détecter l'ARN du VHC.

- Le diagnostic d'infection chronique est au mieux apporté par la recherche qualitative d'ARN du VHC par PCR qui n'est pas disponible dans nombre de laboratoires des pays à ressources limitées (transfert des prélèvements au niveau 3). Néanmoins, cette atteinte chronique est présente dans 70 à 80 % des cas et quasi systématiquement en cas d'élévation des transaminases sans autre cause toxique (tradithérapie hépato-toxique, alcool…). En l'absence de PCR, une élévation des transaminases (1,5 à 2,5 N) permet d'évoquer, en cas de sérologie VHC positive, une hépatite C chronique s'il n'y a pas de marqueurs du VHB.

4.4. Hépatite delta

Le diagnostic d'infection par le VHD, chez un sujet porteur chronique de l'AgHBs ou atteint d'hépatite chronique B, repose sur la mise en évidence dans le sérum des anticorps anti-delta et la PCR VHD rarement possible dans les pays à ressources limitées en dehors de la recherche. Néanmoins l'hépatite delta étant due à un virus défectif peut être suspectée par la présence de l'Ag Hbs, d'une cytolyse > 1,5 sans autre cause et d'un taux d'HBV DNA nul (en l'absence de co-infection VIH).

4.5. Hépatite E

Le diagnostic est difficile malgré l'existence de test ELISA permettant, dans des laboratoires de niveau 3, la mise en évidence d'anticorps neutralisants anti-VHE de type IgM. L'absence d'IgM anti-VHA permet d'évoquer le rôle du VHE au cours d'une hépatite aiguë probablement contractée par voie orale.

5. Traitement et évolution

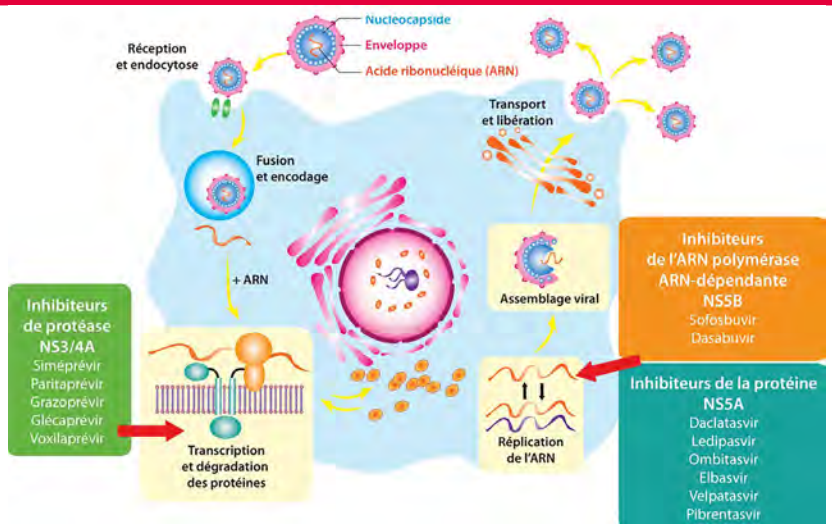
5.1. Traitement antiviraux (tableau 3)

- Il n'existe pas de traitement spécifique des hépatites virales aiguës en dehors d'exceptionnels protocoles de traitement de l'hépatite C aiguë et en cas d'indication ciblée pour l'hépatite B aiguë (immunodépression augmentant le risque de chronicité). L'essentiel est de ne pas nuire, notamment par la prescription de médicaments ou de préparations traditionnelles, potentiellement hépatotoxiques. Certains produits doivent être arrêtés (alcool, œstro-progrestatifs) et d'autres sont à éviter (corticoïdes).
- Le traitement des hépatites virales chroniques nécessite avant tout un certain nombre de conseils pratiques : pas de régime particulier sauf l'arrêt d'une consommation d'alcool, protection de l'entourage (vaccination pour VHA et VHB, règles hygiéniques pour VHA, VHB et VHC), protection du partenaire sexuel (VHA, VHB).
- Le but du traitement antiviral du VHB et du VHC est :
  - l'éradication virale, c'est à dire la disparition de l'Ag HBS et l'apparition des anticorps anti-Hbs pour le VHB, la négativation durable (au delà de 12 semaines aprés l'arrêt du traitement) de l'infection, prouvée par la PCR, pour le VHC ;
  - l'amélioration histologique, notamment avec régression de la fibrose ;
  - la prévention de l'évolution cirrhotique ;
  - la prévention de la survenue d'un CHC en cas de cirrhose et/ou de virus intégré (VHB) ;
  - la diminution de la propagation de l'infection.
- L'accès aux tests hépatiques évaluant la fibrose, non invasifs et peu coûteux (Fibrotest®, Fibromète®, Fibroscan® ...) se généralise dans les pays à ressources limitées et facilite l'instauration et le suivi des traitement antiviraux spécifiques. La ponction biopsie hépatique reste indiquée pour les rares cas de discordance des tests non invasifs. Le score METAVIR est le plus utilisé pour évaluer et comparer les stades lésionnels avec la lettre A pour une activité variant de absente (A0) à sévère (A3) et la lettre F pour une fibrose variant de absente (F0) au stade de cirrhose (F4).
- Le traitement de l'hépatite C chronique repose sur les médicaments directement actifs contre le VHC (DAA) bloquant des étapes spécifiques de la réplication virale (figure 12) et dont l'efficacité est > 90 % (tableau 3). Le coût des ADD dans les pays à ressources limitées est en constante diminution (exemple : ravidasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines : 300 $US en Malaisie avec le soutien de DNDi/MSF). En 2019, 9,4 millions de traitement par ADD ont été délivrés dans le monde et l'objectif de l'OMS est de traiter 80 % des patients infectés par le VHC dans le monde d'ici à 2030. Les DDA ont rendu obsolète l'utilisation de l'interféron et/ou de la ribavirine en première ligne.

Tableau 3. Traitements des hépatites virales					
Hépatite	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**
Traitement					
Antiviraux spécifiques ou directs	NA[2]	Tenofovir (disoproxyl / alafénamide) Lamivudine, Emtricitabine	DAA en 8-12 semaines / Guérison > 90 %. 2030 = éradication	Traiter le VHB + bulevirtide	Pas encore
Interferon pegylé	NA[2]	génotype A	Non depuis 2016	+ ou - bulevirtide	NA[2]
Prévention					
Réduction des inégalités sociales et dépistage ciblé ou généralisé	Pour tous et en tout lieu, ACCÈS AUX SOINS et RÉDUCTION DES RISQUES d'EXPOSITION AUX HÉPATITES				
Vaccination ciblé ou généralisée	Ciblé / endémicité	Nouveau-né, enfant, adulte	NA[2]	Prévention du VHB	Vaccin en Asie
Efficacité	90 à 100 %	> 90 %	Dépister et traiter +++	Celle du VHB	Hygiène de l'eau +++

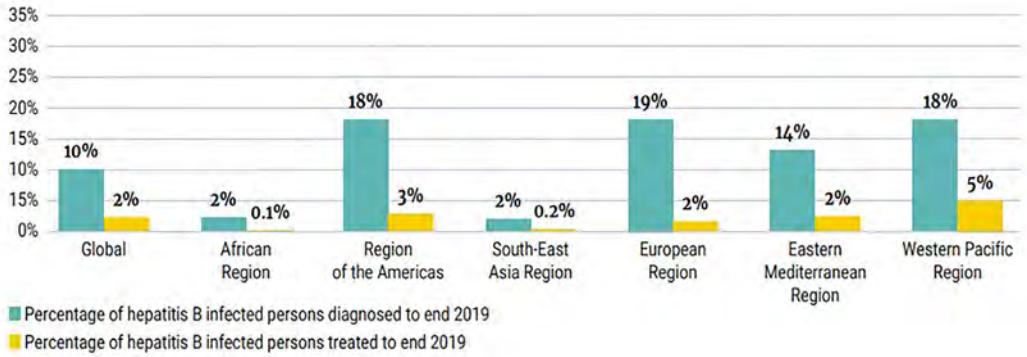
[2] Non appliqué

Figure 12. Cibles des traitements du VHC (source : F. Moal)



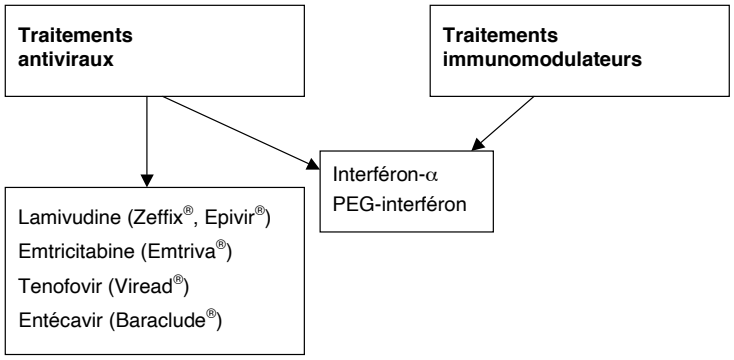
- En ce qui concerne le VHB, il est aussi idéalement nécessaire de disposer d'un dépistage de ce virus avant toute mise sous traitement antirétroviral en cas d'infection à VIH du fait des résistances acquises, notamment sous lamivudine (voir le traitement de la co-infection VIH-VHB au chapitre « Infection par le VIH »). En Afrique, faute de dépistage systématique du VHB, les traitements sont encore trop peu institués alors que la prévalence du VHB y est élevée (figure 13). En 2015, l'OMS a proposé les lignes directives suivantes :
  - l'utilisation de quelques tests simples, non invasifs, pour évaluer le stade de l'atteinte hépatique afin d'aider à identifier ceux qui ont besoin d'être traités ;
  - la priorité du traitement pour ceux qui ont une cirrhose, le stade le plus avancé de l'affection hépatique ;
  - l'utilisation de deux médicaments sûrs et très efficaces, le ténofovir ou l'entécavir, pour le traitement de l'hépatite B chronique ;
  - l'utilisation de tests simples pour évaluer si le traitement est efficace et s'il peut être arrêté ;
  - le contrôle régulier par des tests simples pour le dépistage précoce du cancer du foie.

Figure 13. Proportion de personnes infectées par le VHB et traitées dans le monde (OMS 2021)



- Les principales molécules disponibles pour le traitement de l'hépatite B sont résumées dans la figure 14. L'OMS préconise l'utilisation de traitements par voie orale à base de ténofovir ou d'entécavir, les agents médicamenteux les plus puissants pour éliminer le virus de l'hépatite B (voir le chapitre « Antirétroviraux » et le tableau 3). Les immunomodulateurs comme l'interféron, peu disponibles dans les pays à ressources limitées, injectables et aux effets secondaires fréquents ne sont plus recommandés. Le traitement du VHB est long, parfois à vie. Le VHB étant intégré dans le génome de l'hôte, les antiviraux ne font que réduire sa réplication. Le ténofovir a surtout un intérêt en cas de coinfection VHB-VIH (la prévalence mondiale du VHB au cours du VIH/SIDA est de 7,4 %). Son coût médian en générique est d'environ 32 $US/an. Celui de l'entécavir, génériqué depuis 2017, est de 5 $US/mois.

Figure 14. Traitements de l'infection par le VHB



5.2. Évolution et pronostic

- Les enfants de moins de 6 ans infectés par le VHA sont très souvent asymptomatiques et seuls 10 % d'entre eux développent un ictère bénin. Les enfants plus âgés et les adultes sont à risque de VHA aiguë ictérique avec une sévérité augmentée avec l'âge et certaines co morbidités (figure 8). La guérison est acquise en quelques semaines ou quelques mois. Le VHA n'évolue pas vers la chronicité. La fréquence des hépatites fulminantes augmente, cependant avec l'âge et les copathologies (figure 8) .
- Plus de 80 % des adultes infectés par le VHB guérissent en éliminant le virus en 6 mois. Le risque de décès par cirrhose ou CHC est et de 20 à 25 %, plus volontiers lorsque la contamination remonte à l'enfance.
- 80 % des sujets s'infectant par le VHC restent asymptomatiques. 20 % en guérissent spontanément et plus de 70 % évoluent vers la chronicité. Sans traitement antiVHC le virus expose au risque de maladie hépatique (5 à 20 %) et de cirrhose (1 à 5 %) ou de CHC.
- L'hépatite E aiguë et souvent bénigne avec toutefois, un taux de létalité de 0,5 et 4,0 %. L'hépatite fulminante est exceptionnelle sauf pour la femme enceinte qui reste menacée par un taux de létalité de 20 % au cours du 3e trimestre de grossesse. L'évolution vers la chronicité n'a été observée que chez des immunodéprimés.
- La coinfection ou la surinfection par le VHD augmente de plus de 20 fois le risque d'hépatite fulminante et accélère l'évolution vers la fibrose hépatique. Le succès du programme d'élimination - contrôle du VHB de l'OMS eliminera le VHD. Tout dépendra des états et de leur engagement dans la santé pour tous.

6. Prévention

6.1. Mesures générales

- Amélioration des conditions d'hygiène (VHA, VHE, VHC).
- Prévention des IST (VHB).
- Prévention des risques d'exposition au sang, promotion de la sécurité des transfusions et des soins ainsi que l'information sur le risque septique (VHB, VHD, VHC, VIH...) des circoncisions, scarifications et excisions (tableau 1a).

6.2. Vaccination (voir le chapitre « Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie »)

6.2.1. Hépatite A

- La vaccination est inutile en zone de forte prévalence car l'infection précoce des enfants est bénigne et assure une immunité définitive.
- Dans les zones de moyenne prévalence, en particulier dans les pays en transition sanitaire, l'introduction de la valence VHA dans le calendrier vaccinal vise à réduire les cas chez les grands enfants et les adultes et à limiter la transmission ainsi que le risque épidémique.
- Dans les zones de faible prévalence, la vaccination est limitée aux sujets à risque (hépatopathie chronique, toxicomanes, homosexuels…) et aux voyageurs se rendant dans les pays de forte endémicité du VHA (tableau 4).

Tableau 4. Vaccination des voyageurs contre le VHA

Vaccination des voyageurs se rendant dans des pays à faible niveau d'hygiène.
Arguments pour une immunité naturelle HVA du voyageur ne nécessitant pas de vaccination : immigration de pays à faible niveau d'hygiène, séjours prolongés dans des pays à faible niveau d'hygiène, antécédent d'ictère, âge > 60 ans. Dans le doute : dosage des IgG anti-HVA.
Aucun vaccin n'est homologué pour l'enfant de moins d'un an.
La vaccination HVA d'un voyageur naturellement immunisé est sans danger.

Nom marque	Dosage Âge	Production	Voie	Schéma	Délais effic.	Efficacité	Contre Indic.	Effets second.
Havrix®	720 U : 1-15 ans 1440 U : > 15 ans	Souche HM 175 Culture cellul. Inactivé Souche GBM	IM	J0-M6 à M12 voire 5 ans	90 % à J14	> 10 ans à vie ?	Hypersensibilité à un composant du vaccin (néo-mycine) Pas de donnée pour grossesse	Mineurs ± cytolyse hépatique modérée
Avaxim®	160 U : > 16 ans							
Tyavax®	160 U VHA + 25 µg du polyoside capsulaire *S. Typhi* > 15 ans	Souche GBM + Ty2 Culture cel. Inactivé	IM	J0-M6 à M12 ± M36 pour le vaccin typhoïde si indiqué	> 80 % à J14	> 10 ans pour HVA 3 ans pour typh.		
Twinrix®	360 U VHA + 10 µg AgHBs : 1-15 ans 720 U VHA + 20 µg AgHBs : > 15 ans	Culture cel. Inactivé + AgHBs		J0-M1-M6 Schéma accéléré si besoin : J0-J7-J21 et M12	± 90 % à M6 + 7 j 80 % à J14	A vie après schéma complet		

6.2.2. Hépatite B

- L'incorporation du vaccin contre le VHB dans les programmes nationaux de vaccination est une priorité mondiale recommandée par l'OMS. Le vaccin est disponible depuis 1982 et efficace à 95 % pour éviter l'infection par le VHB et ses conséquences chroniques. Il a été le premier vaccin contre l'un des cancers majeurs de l'homme. La vaccination universelle des enfants contre le VHB est un objectif de l'OMS, de l'UNICEF et de l'Alliance GAVI qui contribuent au financement des programmes de vaccination contre l'hépatite B dans les pays à ressources limitées. La vaccination contre le VHB protège aussi contre l'infection par le VHD. Le coût de la vaccination à la naissance est de moins de 0,20 $US par enfant.
- Trois ou 4 doses sont administrées chez l'enfant selon le calendrier de vaccination national en vigueur. Dans les régions où la transmission de la mère-enfant est importante, la 1re dose doit être administrée le plus tôt possible après la naissance (au mieux dans les 24 heures).
- Chez les voyageurs des pays du Nord, l'indication de la vaccination dépend surtout du type de voyage (tableau 5).

6.2.3. Il n'y a pas de vaccin contre le VHC et le VHE, la vaccination contre le VHB protége aussi contre l'hépatite delta

Tableau 5. Vaccination des voyageurs contre le VHB

Les vaccins de l'hépatite B sont composés de l'antigène HBs obtenu par recombinaison génétique :
- Enfants : Engerix® B 10 µg, HBVaxpro® 5 µg ;
- Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : Engerix® B 20 µg, HBVaxpro® 10 µg

Il existe également une association combinée hépatite A-hépatite B : Twinrix enfants® (1-15 ans) et Twinrix adultes® (16 ans et plus).

Schéma vaccinal

Chez les personnes non vaccinées antérieurement

2 doses administrées à au moins un mois d'intervalle et une 3e dose administrée entre 6 et 12 mois après la 1re dose.

Chez les adolescents âgés de 11 à 15 révolus

- soit schéma classique à 3 doses ;
- soit schéma à 2 doses avec le vaccin ayant l'AMM pour cette indication (Engerix® B 20 µg), en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses et en l'absence de risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite B dans les six mois qui séparent les 2 doses. Ce schéma peut être utilisé chez les adolescents à condition que les 2 doses aient été administrées avant le départ (exposition au risque du virus de l'hépatite B).

Schéma vaccinal accéléré

Chez les adultes, dans certains cas particuliers où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale est souhaitable (départ imminent en zone d'endémie moyenne ou forte) et suivant l'AMM du vaccin Engerix® B 20 µg, un schéma accéléré peut être proposé : 3 doses (à J0, J7 et J21) en primo-vaccination avec un rappel 12 mois après la 1re injection.

Associations possibles

Pas de contre-indication signalée.

Recommandations aux voyageurs

La vaccination des voyageurs contre l'hépatite virale A (tableau 4) devrait être systématique avant tout séjour en zone à risque. La sérologie pré vaccinale ne s'impose que pour éliminer une immunisation acquise ancienne (ATCD d'ictère...).

Pour éviter une hépatite virale E, il faut appliquer des règles d'hygiène alimentaire, d'hygiène des boissons et d'hygiène corporelle. Il est déconseillé aux femmes enceintes de voyager dans les zones de forte prévalence du virus de l'hépatite E.

La vaccination contre le VHB (tableau 5) est recommandée pour toute personne à risque d'exposition sexuelle ou lors des soins. Le calendrier vaccinal français cible, outre le voyage, toute personne à risque d'évolution du VHB vers la chronicité (VIH, insuffisance rénale, hépatique…).

Sites web recommandés (accès libre) pour ce chapitre :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e
https://www.infovac.ch
https://afef.asso.fr

Infections par les entérovirus

Les entérovirus sont des virus non-enveloppés à ARN simple brin de polarité positive. Ils appartiennent à la famille des *Picornaviridae* (tableau 1). Le terme entérovirus désigne un genre viral et non pas un mode de transmission. Actuellement, il existe 10 espèces d'entérovirus dont les entérovirus humains A à D (HEV-A à D) et les rhinovirus A et B. Les Poliovirus de type 1, 2 et 3 sont inclus dans l'espère HEV-C. Ces espèces sont définies selon des critères phylogénétiques basés sur la partie du génome codant les protéines structurales. De ce fait, elles ne recouvrent pas la classification antérieure qui reposait sur des propriétés phénotypiques des virus (pouvoir pathogène, capacité à infecter certains types de cellules) à l'origine des groupes Coxsackie A et B, Echovirus et Poliovirus.

Tableau 1. Classification des *Picornaviridæ* infectant l'homme

Genre	Espèces	Types	Nb de types
Hépatovirus	Virus de l'hépatite A	(ex - entérovirus A)	1
Entérovirus	Entérovirus humain A	Entérovirus 71 Coxsackievirus A 2-8, 10, 12, 14, 16	12
	Entérovirus humain B	B 1-6, A9 Echovirus 1-7, 11-21, 24-27, 29-33 Entérovirus 69	36
	Entérovirus humain C	Poliovirus 1, 2, 3 Coxsackievirus A1, 11, 13, 15, 17-22, 24	3 11
	Entérovirus humain D	Entérovirus 68 et 70	2
Paréchovirus	Paréchovirus humains	Type 1 (ex Echovirus 22) Type 2 (ex Echovirus 23)	2
Rhinovirus	Rhinovirus humains A		58
	Rhinovirus humains B		17
	Rhinovirus humains non classés		25

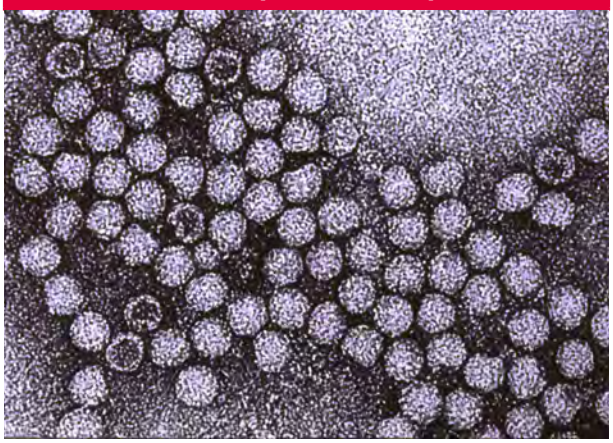
1. Poliomyélite

La poliomyélite est une maladie infectieuse cosmopolite, endémo-épidémique, le plus souvent neurologique et invalidante, due aux poliovirus de sérotypes 1, 2 et 3. Considérée à juste titre comme un fléau qui causait en 1975, au moment de la mise en place par l'OMS du Programme élargi de vaccination (PEV), 500000 nouveaux cas annuels d'infirmités motrices définitives, la poliomyélite ou maladie de Heine-Medin est l'objet depuis 1988 d'un programme mondial d'éradication centré sur la vaccination des enfants et la surveillance des cas de paralysies flasques aiguës.

1.1. Épidémiologie

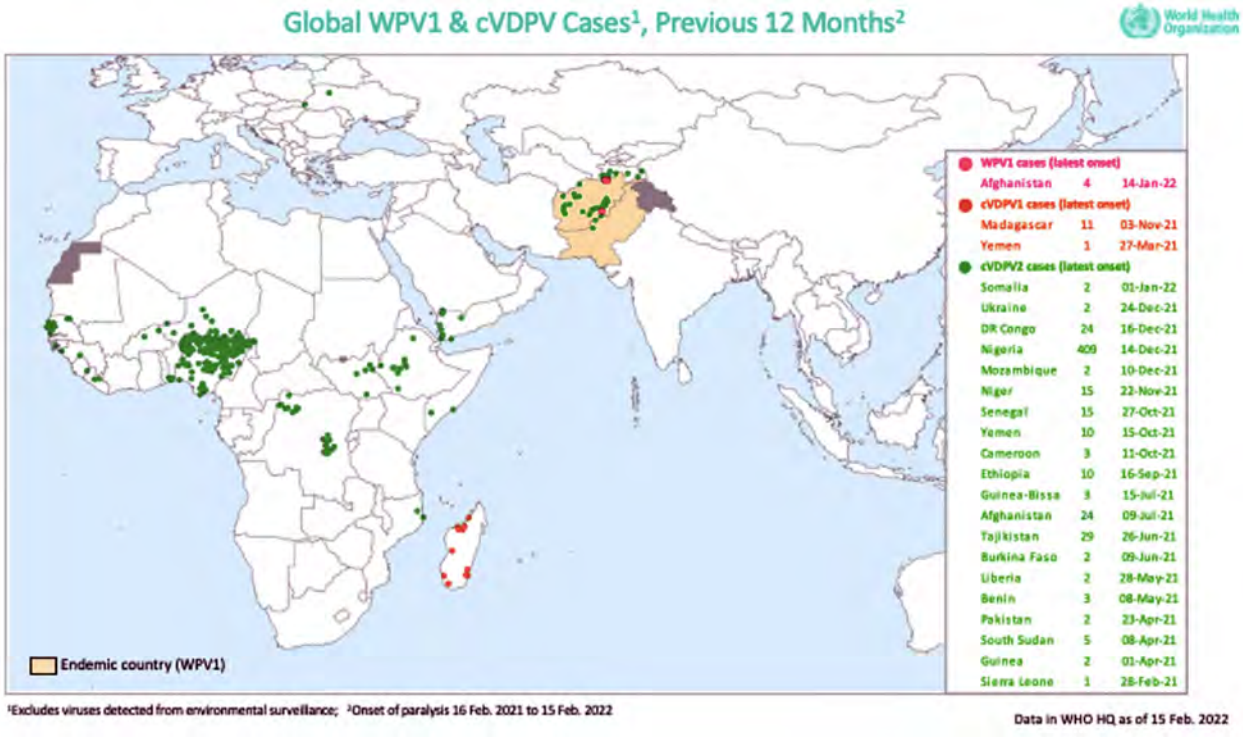
- Les virus responsables de la poliomyélite sont le poliovirus virus sauvages 1 et 3 (photo 1). Les virus atténués constituant le vaccin oral sont parfois capables de réversion dans le milieu extérieur et donc de devenir infectieux.

Photo 1. Virus de la poliomyélite (microscopie électronique)



- Le réservoir des poliovirus est exclusivement humain (la maladie est donc éradicable), sous la forme d'un portage intestinal qui concerne aussi bien les cas d'infections asymptomatiques, de loin les plus fréquentes, que les malades. Ce portage peut se prolonger jusqu'à 3-4 mois. Le virus peut survivre plusieurs semaines dans l'environnement, notamment dans l'eau. La contagiosité digestive est importante. La transmission est liée au péril fécal. Elle est principalement directe, manuportée ou indirecte par ingestion d'eau ou de nourriture contaminée. Les mouches peuvent transmettre passivement le virus aux aliments à partir des matières fécales contaminées. En zone tropicale, la poliomyélite est plus fréquente pendant la saison des pluies.
- Le principal réservoir (mais aussi groupe à risque) de poliomyélite est celui des enfants de moins de 5 ans non immunisés (« paralysie infantile ») mais la poliomyélite peut s'observer à tout âge en l'absence d'immunisation.
- En 1988, la 41e assemblée mondiale de la santé a adopté une résolution visant l'éradication de la poliomyélite dans le monde. L' « Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite » (CDC, OMS, Rotary international, UNICEF associés à une coalition de partenariats publics ou privés) a permis une réduction de 99 % des cas dans le monde depuis 1988. En 1994, la région OMS des Amériques a été certifiée exempte de poliomyélite, suivie en 2000 par la région du Pacifique occidental et en 2002 par la région européenne. Les cas notifiés n'étaient plus que de 354 cas en 2014. En 2020, seuls deux pays dans le monde restaient endémiques : l'Afghanistan et le Pakistan où circule la souche de type 1. Les souches de type 2 peuvent être considérées comme éradiquées (figure 1).

Figure 1. Répartition des zones d'endémie de la poliomyélite en 2022 (OMS)



WPV1 : poliovirus 1 sauvage, cVDPV : poliovirus circulant dérivé du vaccin

1.2. Physiopathologie

- Après la pénétration du virus dans l'organisme par le rhino-pharynx et le tube digestif, on observe sa multiplication dans le tube digestif puis une diffusion dans le système lymphatique et la circulation aboutissant :
  - soit à la neutralisation virale par les anticorps spécifiques sans aucun symptôme ;
  - soit à une virémie accompagnée d'un syndrome infectieux bénin guérissant sans séquelles ;
  - soit à la fixation des virus sur la corne antérieure de la moelle (« poliomyélite antérieure aiguë ») et à la destruction des motoneurones, à n'importe quel niveau du névraxe, responsable des paralysies et des séquelles.
- L'immunité naturelle (comme l'immunité vaccinale) ne protège que contre le sérotype en cause dans la maladie (et que contre les sérotypes présents dans le vaccin) : il n'y pas d 'immunité croisée entre les sérotypes 1, 2 et 3. La poliomyélite touche principalement les enfants de moins de 5 ans.

1.3. Clinique

1.3.1. Signes initiaux

- Environ 90 % des personnes infectées n'ont aucun symptôme ou présentent des symptômes atténués passant inaperçus, sauf dans l'entourage d'un patient atteint par une forme paralytique.
- Les premiers signes sont la fièvre, la fatigue, des céphalées, des vomissements, des douleurs des membres, une douleur et une raideur de la nuque traduisant une méningite aiguë à liquide clair, bénigne.

1.3.2. Paralysies flasques

- Une infection sur deux cent environ se complique par des paralysies d'installation rapide (24/48h), flasques, asymétriques, localisées le plus souvent aux membres inférieurs, parfois aux membres supérieurs, accompagnées d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux et parfois de troubles sphinctériens. Elles sont dues à une atteinte spinale. Elles peuvent être réversibles en 4 à 6 semaines.
- La moitié des patients récupère totalement, un quart a des séquelles modérées et un quart a un handicap sévère marqué par une amyotrophie rapide et localisée et a des séquelles invalidantes définitives (photo 2) ; 5 à 10 % des patients avec une paralysie décèdent lorsqu'il existe une atteinte des muscles respiratoires. L'importance des

paralysies initiales et résiduelles est proportionnelle à l'intensité de la virémie et inversement proportionnelle au degré d'immunité. Le risque de paralysie augmente avec l'âge, en cas de déficience immunitaire, au cours de la grossesse, en cas d'amygdalectomie, d'exercice physique excessif et de traumatisme.

- La ponction lombaire ramène un liquide clair avec une lymphocytose modérée.

Photo 2. Séquelles de poliomyélite paralysante chez un jeune Malien

- La poliomyélite paralytique doit être distinguée d'une myélite transverse et surtout d'un syndrome de Guillain-Barré dont les paralysies, symétriques, s'installent plus lentement, diffusent progressivement, s'accompagnent de paresthésies, de troubles de la sensibilité et souvent de diplégie faciale. Le liquide céphalo-rachidien (LCR), clair, montre une hyperprotéinorachie contrastant avec une cytorachie modérée. Le virus West Nile peut exceptionnellement entraîner des paralysies flasques. Il ne faut pas confondre une paralysie poliomyélitique séquellaire avec une paralysie du sciatique poplité externe consécutive à une injection intra fessière, le plus souvent de quinine.

1.3.3. Formes respiratoires

- L'atteinte des muscles respiratoires (diaphragme, muscles abdominaux et intercostaux) est responsable d'une mortalité de 2 à 5 % chez l'enfant et de 15 à 30 % chez l'adulte par asphyxie et pneumopathie d'inhalation.
- Les formes bulbaires sont gravissimes. Elles sont souvent associées aux paralysies des membres (quadriplégie). Elles menaçent à court terme la vie du patient par défaut de ventilation, encombrement et détresse respiratoire. Même avec l'aide d'une assistance respiratoire, la mortalité varie de 25 à 75 %.
- Les formes respiratoires peuvent être confondues, chez le très jeune enfant, avec une broncho-pneumopathie aiguë si l'on ne décèle pas les paralysies des membres associées.

1.3.4. Autres formes cliniques

- On observe plus rarement des formes encéphalitiques ou bulbaires avec une paralysie des nerfs crâniens, une détresse respiratoire et circulatoire.
- Environ 40 % des patients survivant aux paralysies peuvent développer, 15 ou 20 ans après l'épisode aigu, un syndrome post poliomyélitique marqué par de nouvelles faiblesses musculaires, une fatigue importante, des douleurs musculaires et articulaires.

1.4. Diagnostic

- La confirmation du diagnostic de poliomyélite repose généralement sur la mise en évidence des virus dans un prélèvement de selles. Il est recommandé de faire 2 prélèvements de selles successifs à 2 ou 3 jours d'intervalle et de les expédier rapidement, dans des conditions de transport adéquates, au laboratoire qualifié le plus

accessible. Deux semaines environ sont nécessaires pour obtenir l'identification et le sérotypage du poliovirus sauvage en cause qui doit être distingué d'une souche vaccinale orale.

- Le diagnostic peut être apporté par une séroconversion constatée en comparant 2 prélèvements de sang successifs, effectués à environ 2 semaines d'intervalle.
- La PCR (Polymerase Chain Reaction) sur les selles permet de distinguer les souches sauvages des souches vaccinales utilisées dans le vaccin oral.
- Tous les cas de paralysies flasques chez des enfants de moins de 15 ans doivent être déclarés et une recherche de virus de la poliomyélite doit être effectuée au laboratoire le plus tôt possible, dans un délai de 14 jours.

1.5. Traitement. Évolution

- Il n'y a aucun traitement antiviral spécifique.
- Les formes paralytiques modérées sont placées au début sous surveillance hospitalière attentive et traitées symptomatiquement par antalgiques et sédatifs.
- Les patients ayant une atteinte respiratoire ne survivent, en général, que grâce à une assistance respiratoire prolongée dans un service de réanimation.
- Une rééducation de longue durée est nécessaire dans le but d'aider le patient à surmonter son handicap définitif avec l'aide d'une prévention ou d'une correction des attitudes vicieuses et d'un appareillage qui doit être réadapté chez l'enfant au fur et à mesure de sa croissance.

1.6. Prévention et surveillance

Comme il n'existe pas de traitement pour cette maladie, la prévention est la seule option. La vaccination antipoliomyélitique confère à l'enfant une protection à vie.

1.6.1. Vaccins (voir le chapitre « Vaccinations »)

Deux vaccins efficaces sont disponibles.

Vaccin vivant oral (VPO)

Ce vaccin de Sabin est actuellement utilisé sous forme bivalente (VPO 1 et 3). Ce vaccin a l'avantage d'être peu onéreux et facile à administrer (photo 3). Il suscite une immunité à la fois systémique et locale, proche de l'infection naturelle. Colonisant le tube digestif, excrété dans les selles pendant plusieurs semaines, le virus vaccinal peut être transmis à l'entourage des sujets vaccinés, accroissant ainsi l'immunité de groupe. Ce vaccin est comme tout vaccin vivant contre-indiqué chez la femme enceinte et l'immunodéprimé. Il est thermosensible et sa conservation nécessite une chaîne de froid rigoureuse. Son administration par une voie naturelle gêne sa « prise » et 3 doses au moins, voire 4 doses, sont nécessaires pour apporter une protection immunitaire chez au moins 90 % des vaccinés. C'est pourquoi il est recommandé d'administrer 4 doses chez le nourrisson, la première étant administrée dès la naissance. Enfin, si ce vaccin est généralement très bien toléré, il peut provoquer de rares cas de paralysies post-vaccinales chez les vaccinés ou dans leur entourage, notamment chez les immunodéprimés (risque d'excrétion prolongée du virus sur ce terrain). Il peut être responsable d'épidémie locale surtout lorsque les réseaux d'assainissement sont défaillants. Pour permettre une bonne couverture à long terme, y compris contre le sérotype 2 du virus, la stratégie vaccinale mondiale s'oriente vers une disparition du vaccin oral et une généralisation du vaccin vivant inactivé.

Photo 3. Administration du vaccin oral contre la poliomyélite

Vaccin inactivé injectable (VPI)

Ce vaccin de Salk induit une réponse immunitaire systémique protectrice chez plus de 90 % des vaccinés, après deux doses, espacées d'au moins un mois. Il a aussi l'avantage d'être parfaitement toléré. Il est plus onéreux que le vaccin oral mais il peut être combiné aux autres vaccins injectables des programmes nationaux de vaccination. Pour assurer l'éradication définitive de la poliomyélite, ce vaccin se substitue au VPO afin d'éviter toute possibilité de réversion des souches vaccinales dans le milieu naturel.

Vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (VPOn2)

Concernant le nouveau vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (VPOn2), celui-ci est selon les termes du compte rendu de l'OMS « une forme modifiée du vaccin antipoliomyélitique oral monovalent, conçue pour être plus stable génétiquement et moins susceptible, dans les populations sous-vaccinées, de reprendre une forme qui peut causer chez les enfants une paralysie permanente due au poliovirus dérivé d'une souche vaccinale ». Fin octobre 2021 déjà 80 millions de personnes étaient vaccinées avec ce vaccin dans 6 pays d'Afrique.

1.6.2. Objectifs et stratégies de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite

- Ces objectifs sont :
  - la détection du poliovirus et l' interruption de sa transmission,
  - le renforcement de la vaccination et le retrait progressif du VPO,
  - l'organisation du confinement des souches dans les laboratoires et la certification de l'éradication,
  - la planification de la transmission des acquis.
- Les pays de « transmission rétablie » (Angola, République démocratique du Congo, Tchad en 2011) sont considérés comme ayant le même niveau de priorité que les pays d'endémie et bénéficient de plans vaccinaux d'urgence pour remédier à la situation et combler les lacunes opérationnelles.
- La certification d'une région comme exempte de poliomyélite répond à un certain nombre de critères (tableau 2).

Tableau 2. Conditions à remplir afin de certifier qu'une région de l'OMS est exempte de poliomyélite
Au moins 3 années consécutives sans le moindre cas du à un poliovirus sauvage
Surveillance de la maladie dans les pays en respecteant les normes internationales
Pour chaque pays, preuve de sa capacité à détecter des cas «importés», de les notifier et d'y réagir

- Avant de pouvoir certifier que le monde est exempt de poliomyélite, les stocks de poliovirus détenus par les laboratoires doivent être confinés et il faut s'assurer de la bonne gestion des virus sauvages sur les sites de production du VPI.
- Un comité consultatif indépendant évalue tous les trimestres l'état d'avancement des travaux vers la réalisation de chacune des grandes étapes du plan stratégique de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite. Il détermine l'incidence de la maladie, initie toute rectification à mi-parcours jugée nécessaire et prodigue des conseils sur l'adoption de mesures supplémentaires.

1.6.3. Vaccination généralisée

- L'objectif est d'obtenir un taux de couverture vaccinale d'au moins 80 %.
- L'administration de vitamine A est souvent couplée aux activités supplémentaires de vaccination antipoliomyélitique dans le cadre des programmes nationaux d'immunisation.

1.6.4. Surveillance clinique et virologique

Elle vise l'ensemble des cas de paralysie flasque aiguë des enfants de 0 à 5 ans (voire des enfants de 0 à 15 ans). Ils doivent être détectés et notifiés et faire l'objet d'une investigation virologique (recherche de poliovirus sauvage dans deux prélèvements de selles successifs). La découverte d'un cas probable ou confirmé de poliomyélite doit déclencher une déclaration, une enquête et des mesures préventives autour de ce cas (tableau 3). Pour chaque cas rapporté de poliomyélite paralytique on estime qu'il existe au moins 200 autres cas asymptomatiques mais contagieux.

Tableau 3. Définition des cas de poliomyélite à déclarer (2005)
Un cas de poliomyélite du au virus sauvage à déclarer est défini comme un cas suspect (enfant de moins de 15 ans présentant une paralysie flasque aiguë ou personne quelque soit son âge présentant une paralysie si la poliomyélite est suspectée) associé à l'isolement du virus sauvage dans ses selles ou dans les selles des personnes en contact étroit avec ce cas suspect.

2. Infections par les virus ECHO, Coxsackies et autres entérovirus

2.1. Épidémiologie

La caractéristique des infections à entérovirus en zone tropicale, particulièrement dans les zones où les installations sanitaires sont défaillantes, est leur forte incidence (taux de portage du virus de 40 % dans certaines séries). Ces infections touchent essentiellement les jeunes enfants qui acquièrent donc une immunité. Ainsi, contrairement à ce qui est observé dans les pays développés, les infections néonatales sont rares. Le mode de transmission de ces virus est oral, par voie directe ou indirecte (eau et alimentation). Le tropisme est fonction des espèces et peut-être polymorphe. Le réservoir est strictement humain.

2.2. Principales manifestations cliniques

2.2.1. Syndrome pied-main-bouche

- Il associe une stomatite ulcéreuse avec une éruption indolore, papulo-vésiculeuse ou pétéchiale des mains et des pieds (photo 4). Des complications neurologiques peuvent survenir (méningite, encéphalite…) seulement avec l'EV71. Les symptômes régressent en 4 à 6 jours.
- Le diagnostic s'obient par prélèvement de salive ou de vésicule et la recherche de virus par PCR.
- En 2008, une épidémie massive de syndrome pied-main-bouche due au virus HE-71 a été observée dans le Nord-Ouest de la Chine : 30 000 enfants ont été touchés en moins de 2 mois et 46 décès ont été dus aux complications neurologiques.
- Des déshydratations peuvent être observées chez le jeune enfant.

Photo 4. Vésicules des main d'un syndrome pied-main-bouche
(coll. Pascal Del Giudice)

2.2.3. Herpangine

- Cette manifestation clinique concerne uniquement les jeunes enfants. Les symptômes sont une fièvre et une odynophagie. Le diagnostic repose sur l'observation de petites vésicules groupées avec un halo inflammatoire, situées sur le voile du palais, la langue et l'oropharynx (photo 5).
- Il existe un risque de déshydratation associée à l'anorexie et à la fièvre chez cette population fragile.
- Les symptômes régressent en 4 à 6 jours.

Photo 5. Herpangine

2.2.4. Diarrhée

Des formes digestives pures ont été décrites. Elles sont principalement dues à des Echovirus (4, 11, 14,18 et 19). Le traitement symptomatique repose, comme pour toute diarrhée infantile, sur l'utilisation des sels de réhydratation orale (SRO) (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »).

2.2.5. Méningites virales

Elles se présentent sous la forme d'un syndrome méningé plus ou moins complet avec fièvre, céphalée et raideur méningée. L'état général est en général peu altéré. Le liquide céphalo-rachidien est clair, il existe une pléïocy-

tose modérée. La protéinorachie est peu augmentée et il n'existe par d'hypoglycorachie. Le diagnostic se fait par culture virale sur les selles et les prélèvements de gorge ou par RT-PCR dans le LCR, rarement disponible en zone tropicale. Les cultures virales sur le LCR sont peu contributives. En zone tropicale, les méningites virales à entérovirus ne touchent que les enfants de moins de 10 ans, les adultes étant naturellement immunisés.

2.2.6. Encéphalites

Après les virus Herpès et les arbovirus, les entérovirus sont la troisième cause d'encéphalite. Ces atteintes virales du système nerveux central sont plus fréquemment observées chez les enfants. Il peut s'agir d'une atteinte focale (signes cliniques de localisation) ou généralisée avec coma et convulsions. Les méthodes de diagnostiques sont les mêmes que pour les méningites virales. L'entérovirus 71 est connu pour être responsable d'épidémies de méningo-encéphalites dans les Balkans.

2.2.7. Paralysies

Des manifestations d'allure poliomyélitique sont parfois observées. Il s'agit d'une myélite avec atteinte des motoneurones. Les entérovirus EV 70 (Afrique de l'Ouest), EV 71 (Chine) et Coxsackie A7 sont impliqués dans des épidémies de paralysies flasques. Le diagnostic peut être obtenu par culture virale sur le prélèvement des selles ou de la gorge.

2.2.8. Myocardites et péricardites

- Observées chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, les myocardites et les péricardites à entérovirus se présentent comme une fièvre suivie, après un court intervalle, de palpitations, de douleurs thoraciques voire, dans les formes compliquées, de défaillance cardiaque.
- La radiographie thoracique confirme la cardiomégalie. L'électrocardiogramme retrouve des signes de péricardite ou des signes d'insuffisance cardiaque.
- Le traitement est principalement symptomatique : prise en charge de l'insuffisance cardiaque.
- Le taux de mortalité de ces pathologies peut être élevé en zone tropicale. Des séquelles sont parfois observées : cardiomyopathie dilatée, myocardite chronique et péricardite constrictive.

2.2.9. Pleurodynie ou maladie de Bornholm ou myalgie épidémique

- Il s'agit de douleurs continues ou paroxystiques, bloquant la respiration profonde, d'allure intercostale, siégeant à la base du thorax de chaque coté du sternum. Elles sont souvent précédées d'une courte période de fièvre.
- L'ECG et la radiographie de thorax sont normaux. L'évolution est favorable en une quinzaine de jour avec la possibilité de rechute.
- Chez l'enfant, la présentation peut se faire sous forme de douleurs abdominales intenses. Les Coxsackies de sérotypes B3 et B5 sont particulièrement impliquées dans ces tableaux cliniques.

2.2.10. Conjonctivites hémorragiques

- Les entérovirus sont aussi associés à des épidémies de conjonctivites hémorragiques. Deux grandes pandémies ont été décrites, débutant étrangement toutes les deux en 1969. La première, touchant principalement l'Afrique de l'Ouest, a débuté au Ghana et était due à l'entérovirus 70. La deuxième pandémie, due à la Coxsackie A24, a débuté la même année en Indonésie.
- Le début est brutal avec des douleurs oculaires et une photophobie. On observe une hyperémie conjonctivale avec parfois des hémorragies sub-conjonctivales.
- Les adultes et les enfants d'âge scolaire sont principalement touchés. La diffusion de l'infection se fait par contact direct ou par transmission manuportée.
- Le traitement est symptomatique avec utilisation de larmes artificielles. La guérison s'obtient en moyenne au bout de 10 jours.

2.2.11. Infections néonatales

Du fait de la plus fréquente immunisation des mères, les infections néonatales à entérovirus sont moins fréquentes. Lorsqu'elles surviennent, ces infections peuvent se présenter sous forme d'atteinte méningée, d'atteinte cardiaque voire sous forme d'atteinte systémique. Le taux de mortalité est généralement élevé.

2.3. Diagnostic biologique

2.3.1. Culture virale

Les entérovirus peuvent être isolés à partir du pharynx et surtout des selles à la phase aiguë de l'infection. Ils sont cultivés sur des lignées cellulaires sur lesquelles un effet cytopathogène est observé. Une fois le virus isolé, il est possible d'obtenir son sérotype par neutralisation grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques ou par la technique d'immunofluorescence. Les laboratoires de référence utilisent des techniques de RT-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction) ou de RFLP (Restriction Fragment Lenght Polymorphism) pour identifier les souches.

2.3.2. Amplification génique

L'amplification génique avec hybridation moléculaire est à l'heure actuelle la meilleure technique pour la détection de l'ARN viral et est très utile dans le diagnostic des méningites et des méningo-encéphalites à entérovirus.

2.3.3. Sérologies

Les techniques étiologiques (réaction de fixation du complément) sont moins performantes.

2.4. Prévention

La transmission des entérovirus étant essentiellement manuportée et liée au péril fécal, la prévention de ces infections repose donc essentiellement sur l'hygiène des mains. À plus grande échelle, la mise en place d'installations sanitaires efficaces (collecte et traitement des eaux usées, toilettes) permettrait d'éviter la dissémination massive de ces infections.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite :
www.polioeradication.org/

OMS :
https://www.who.int/fr/health-topics/poliomyelitis#tab=tab_1

GAVI :
www.gavi.org/fr/

Viroses respiratoires

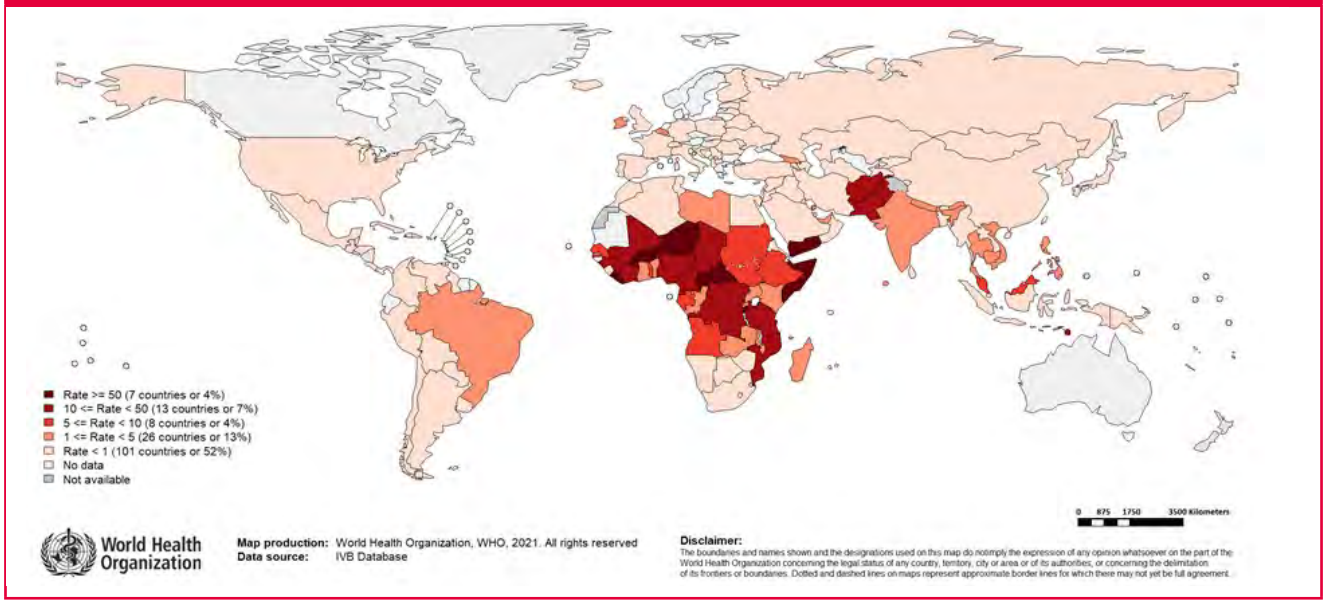
1. Rougeole

1.1. Épidémiologie

La rougeole est une fièvre éruptive ubiquitaire due à un paramyxovirus (genre *Morbillivirus*). Le réservoir est strictement humain et la transmission est inter-humaine.

C'est la maladie infectieuse la plus contagieuse ou presque (taux R_0 de transmission secondaire de 12 à 18). La contamination se fait par voie aérienne. Elle est favorisée par la promiscuité. Elle est amplifiée dans les rassemblements d'enfants, les communautés familiales et les collectivités préscolaires et scolaires. La contagiosité des sujets malades est maximale pendant la phase pré-éruptive (dans les 4 jours avant). Elle débute même avant les premiers symptômes. Il en résulte que, lorsque le diagnostic de rougeole est porté, généralement après l'apparition de l'éruption caractéristique, il est trop tard pour isoler utilement le patient. La vaccination généralisée a permis de diminuer l'incidence globale de la maladie et ainsi d'en diminuer fortement la mortalité et la morbidité. Cette vaccination n'a pourtant pas permis à ce jour d'éradiquer la maladie, objectif de l'OMS à moyen terme (figure 1). La maladie qui touchait classiquement les jeunes enfants, touche à présent, y compris en Afrique, des enfants plus âgés et des jeunes adultes.

Figure 1. Taux d'incidence de rougeole (cas/ million). Juillet 2020-2021



D'après, OMS (https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/monitoring/provisional-monthly-measles-and-rubella-data)

1.2. Physiopathologie

Après inhalation, le virus se réplique dans le tractus respiratoire supérieur et inférieur. Une réplication virale se fait ensuite dans les cellules du système immunitaire avec une dissémination et une virémie.

La malnutrition, en particulier la carence en vitamine A, majore le risque de complications, notamment ophtalmiques. Un âge inférieur à 5 ans, supérieur à 20 ans ou l'immunodépression sont également des facteurs de risque associés à la maladie.

Les complications sont liées soit à une atteinte directe liée au virus, soit à des surinfections bactériennes.

1.3. Clinique

La maladie touche les patients non immunisés, principalement les enfants en bas âge (au-delà de 6 mois, après perte des anticorps maternels). La maladie est apparente dans 90 % des cas. La phase d'incubation dure environ 10 à 14 jours.

1.3.1. Forme clinique habituelle

La phase d'invasion ou pré-éruptive (2 à 4 jours) associe une fièvre élevée, un catarrhe oculo-respiratoire (conjonctivite, rhinite, toux) évoquant une infection respiratoire haute. Des signes neurologiques sont possibles.

Le signe de Koplik (photo 1), pathognomonique, correspond à un semis de petites tâches blanchâtres sur fond érythémateux sur la muqueuse jugale en regard des prémolaires. Présent à partir du 2e ou 3e jour, il persiste jusqu'à l'éruption et parfois quelques jours après.

Photo 1. Signe de Koplik
(Dr E. Botelho-Nevers, hôpital Nord, Marseille)

À la phase éruptive, l'éruption apparaît 3 à 4 jours après le début des symptômes. Il s'agit de maculopapules, de un à plusieurs millimètres de diamètre, séparées par des intervalles de peau saine. La progression de l'éruption, en tache d'huile à partir de la tête, est évocatrice. L'éruption apparaît autour des oreilles, autour de la bouche. Le deuxième jour, l'éruption a envahi le visage qui devient bouffi, le cou, les épaules. Le troisième jour, elle s'étend au tronc et aux membres supérieurs. Le quatrième jour, elle est généralisée, membres inférieurs compris.

Sur peau foncée, c'est le relief de l'éruption, très visible et palpable, qui la fait reconnaître (photo 2). Pendant la phase éruptive, la fièvre se maintient a 39-40 °C, une prostration peut-être présente, les signes respiratoires (toux, gêne laryngée, écoulement nasal) ainsi que les signes digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) s'accentuent.

Au quatrième ou cinquième jour, l'éruption s'efface, la fièvre diminue pour disparaître le malade entre dans la phase post-éruptive, reconnaissable à la desquamation, plus visible sur peau foncée (photo 3). Une asthénie intense persiste pendant quelques jours.

Photo 2. Aspect granité de l'exanthème

Photo 3. Exanthème tigroïde de la rougeole
(J.J. Morand)

1.3.2. Complications

Surinfections bactériennes :
- otite moyenne aiguë ;
- laryngite, laryngo-trachéite sous glottique ;
- pneumopathie bactérienne (60 % des causes de décès chez l'enfant) (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

Complications neurologiques :
- encéphalite aiguë post-éruptive (5 jours après le début de l'éruption) ;
- encéphalite à inclusion (chez l'immunodéprimé, 2 à 6 mois après l'infection) ;
- panencéphalite subaiguë sclérosante (1 cas pour 10 000 à 25 000 enfants, survenant en moyenne 8 ans après l'épisode aigu) (voir le chapitre « Méningo-encéphalites »).

Pneumopathie rougeoleuse interstitielle à cellules géantes : elle survient chez l'immunodéprimé, sans éruption associée.

Autres complications :
- hépatite cytolytique (adultes+++), thrombopénie ;
- notamment en zone tropicale chez l'enfant :
  - déshydratation aiguë, consécutive à une diarrhée profuse ;
  - kératite aiguë (non traitée, peut évoluer vers un ulcère cornéen et la fonte purulente de l'œil ou évoluer vers une cécité définitive). Elle est favorisée par la carence en vitamine A (voir le chapitre « Infections oculaires ») ;
  - kwashiorkor qui s'installe dans les semaines qui suivent une rougeole, favorisé par les restrictions diététiques traditionnelles imposées dans certaines cultures au décours de la rougeole ;
  - décès pouvant toucher jusqu'à 1 à 15 % des cas.

1.4. Diagnostic

1.4.1. Le diagnostic est essentiellement clinique

L'absence d'immunisation préalable est un élément important de l'anamnèse. L'éruption descendante, le signe de Koplick et l'aspect bouffi du visage aident au diagnostic.

1.4.2. Éléments paracliniques

Sérologie (ELISA) : présence d'IgM spécifiques au cours de l'éruption.

PCR rougeole : détection de l'ARN viral par biologie moléculaire sur sang, pharynx, salive, urines.

1.4.3. Diagnostic différentiel

C'est celui d'un exanthème fébrile.

1.5. Traitement. Évolution

1.5.1. Traitement curatif

Le traitement est uniquement symptomatique (antipyrétiques, antalgiques). Il faut de plus hydrater et alimenter correctement l'enfant malade.

Dans les pays à ressources limitées, l'OMS recommande l'administration de vitamine A lors du diagnostic (prévention des complications oculaires). Un collyre antiseptique et des soins spécifiques doivent être administrés afin d'éviter la kératite et ses complications.

La ribavirine a été proposée dans les formes sévères mais son efficacité n'est pas prouvée.

Les surinfections bactériennes (signes respiratoires persistants, fièvre qui réapparaît) nécessitent une antibiothérapie adaptée.

En cas d'hospitalisation, il faut mettre en place un isolement respiratoire type air (masque chirurgical pour le cas, FFP2 ("Filtering Facepiece Particles 2") pour le personnel, chambre seule ou cas regroupés), afin d'éviter les épidémies intra-hospitalières.

1.6. Prévention

1.6.1. Prévention collective

À titre collectif, une éviction scolaire doit être réalisée jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption.

La vaccination antirougeoleuse (vaccin vivant atténué) est très efficace. Elle peut être réalisée chez l'enfant dès 6 mois si la situation épidémiologique le nécessite.

Elle est habituellement proposée à 9-12 mois. Une injection offre une protection de 90 à 95 %. Une deuxième injection est recommandée au cours de la deuxième année. Cette vaccination peut être administrée en vaccin trivalent (rougeole, oreillon, rubéole). Grâce aux campagnes de vaccination de masse réalisées au niveau international, la rougeole a reculé de façon spectaculaire. Cependant le seuil de couverture vaccinale de 95 % dans la population générale n'est pas atteint, ne permettant pas ainsi une éradication de la rougeole au niveau mondial. Dans les pays ayant un fort taux de couverture vaccinale chez les jeunes enfants, les cas de rougeole surviennent actuellement chez les grands enfants ou jeunes adultes. Les personnes non immunes de ces tranches d'âge doivent donc également être vaccinées. Les soignants doivent impérativement être immunisés (immunisation naturelle ou post-vaccinale).

1.6.2. Prévention individuelle

Autour d'un cas de rougeole, la vaccination post-exposition réalisée au plus tôt (jusqu'à 72 heures) chez les contacts non immunisés, exposés doit être réalisée.

En cas de sujet contact immunodéprimé ou de femmes enceintes non immunisés, il est proposé de faire des immunoglobulines intraveineuses polyclonales à la place du vaccin (dans les 6 jours post-exposition).

Sites web recommandés (accès libre) concernant cette partie :

https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles

https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/measles

http://www.cdc.gov/measles/index.html

2. Grippes

2.1. Épidémiologie

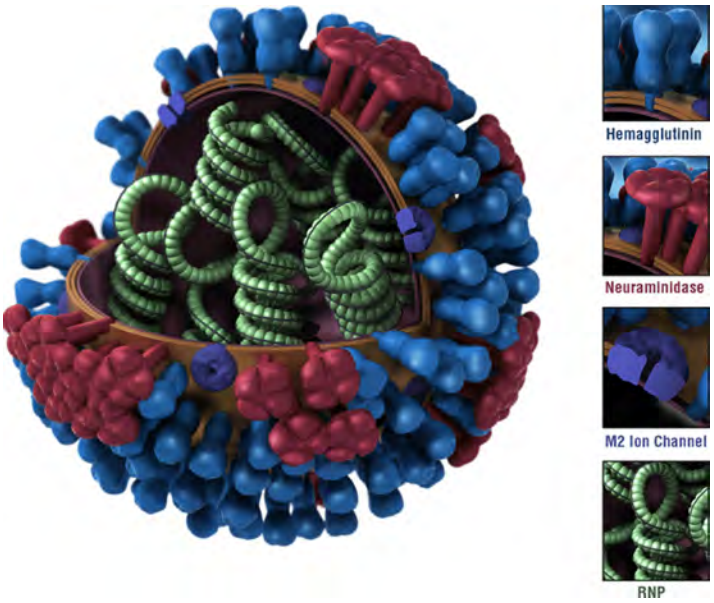
La grippe dite « saisonnière » est une maladie aiguë virale évoluant sur un mode épidémique, partout sur le globe.

2.1.1. Le virus

Les virus grippaux, *Myxovirus influenzae*, famille des *Orthomyxoviridae*, peuvent être classés en 3 types selon leurs caractères antigéniques : virus A, B et C. Seuls les types A (+++) et B peuvent donner des épidémies.

Les virus influenza A, les plus fréquents sont des virus enveloppés à ARN (figure 2). Ils sont classés en sous-types selon 2 protéines de surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). À ce jour 18 types d'H et 11 types de N ont été décrits.

Figure 2. Structure du virus de la grippe H1N1

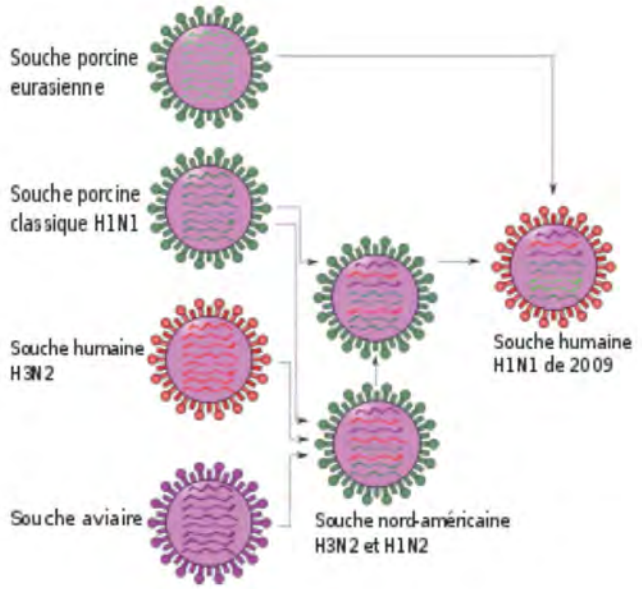


D'après http://www.cdc.gov/h1n1flu/images/3D_Influenza_transparent_key_pieslice_med.gif

Le réservoir des virus A est constitué par les oiseaux aquatiques. Les virus B et C ont un réservoir humain.

Il existe une variabilité antigénique importante au sein des virus grippaux, notamment de type A. Les protéines de surface se modifient constamment grâce à des mutations et des échanges de matériel génétique entre espèces. Ainsi, en cas de promiscuité entre l'homme et l'animal (volaille, porc), il peut y avoir transmission de virus entre différentes espèces avec échanges de matériel génétique et réassortiment. Celui-ci donne naissance à un nouveau variant du virus présentant un mélange de matériel génétique des virus lui ayant donné naissance (figure 3 : exemple du virus de la grippe pandémique 2009).

Figure 3. Exemple de réarrangement de virus grippal : pandémie grippale 2009, virus A (H1N1) 2009



2.1.2. Transmission

Les épidémies de grippe surviennent en général en période hivernale de l'hémisphère correspondant, mais des cas sporadiques sont diagnostiqués et une circulation du virus à bas bruit se produit tout au long de l'année.

La transmission est directe, interhumaine, par sécrétions respiratoires (gouttelettes). Elle peut se faire aussi de façon indirecte par contact avec des secrétions. Le taux de transmission secondaire de la grippe est variable selon le virus, le terrain, les facteurs environnementaux (environ 1 à 2 cas secondaires par cas infecté).

Les épidémies sont en lien soit avec des **glissements antigéniques**, c'est-à-dire l'évolution progressive et permanente des antigènes de surfaces, soit des **cassures antigéniques**, c'est-à-dire un changement antigénique brusque et complet d'au moins l'hémagglutinine. Cette cassure peut être responsable d'une pandémie. La dernière pandémie due au virus A(H1N1) 2009, apparue au Mexique, a eu lieu en 2009-2010. Ce virus continue de circuler actuellement.

Le risque de pandémie est difficilement prévisible, ainsi alors que l'on attendait une pandémie due au virus A(H5N1) dit « grippe aviaire » (voir le paragraphe 2.7), ce fut un nouveau virus A H1N1 qui fut responsable de la dernière pandémie. Pour qu'un virus puisse être responsable d'une épidémie ou pandémie il faut qu'il ait la capacité d'une transmission inter-humaine.

Bien que considérée bénigne, la grippe est à l'origine d'une morbidité et mortalité élevée notamment dans certaines populations (personnes âgées, très jeunes enfants, maladies chroniques) et selon le virus grippal circulant. Avant la pandémie de COVID-19, il était estimé qu'au niveau mondial, la grippe était responsable d'environ 3 à 5 millions de cas de maladies graves, et 250 000 à 500 000 décès par an. De plus l'impact socio-économique n'est pas négligeable au cours d'une épidémie.

La circulation des virus grippaux est impactée par la pandémie de COVID-19, avec une très forte diminution des cas de grippe sur 2020-2021 sur les 2 hémisphères. L'impact des mesures d'hygiène au niveau mondial en semble responsable. Il est à ce stade impossible de prévoir la suite des épidémies de grippe.

2.2. Physiopathologie

L'hémagglutinine du virus grippal se fixe à un récepteur spécifique de la cellule hôte au niveau des voies respiratoires supérieures. Le virus se multiplie dans les cellules puis il y a libération de virions grâce à la neuraminidase.

La destruction cellulaire due au virus associée à une réaction inflammatoire vont participer à l'apparition d'un œdème, d'une desquamation hémorragique, de thrombose capillaire, ceci à des degrés divers.

L'atteinte des voies aériennes inférieures est variable selon les virus, pouvant conduire à des pneumopathies primitives virales et il peut y avoir également des surinfections bactériennes secondaires.

2.3. Clinique

L'incubation est courte, environ 48 heures.

2.3.1. Forme habituelle

Les symptômes ont un début brutal avec malaise, fièvre élevée, céphalées et arthro-myalgies : c'est la phase d'invasion.

La phase d'état se caractérise par des signes généraux intenses et des signes physiques pauvres. On note :
- un syndrome infectieux : fièvre à 40 °C, frissons, asthénie, myalgies ;
- un syndrome respiratoire : catarrhe rhinopharyngée, toux sèche douloureuse. Selon le type de virus, l'atteinte respiratoire basse est plus ou moins importante ;
- un syndrome algique : arthro-myalgies intenses et diffuses, céphalées vives frontales et rétro-orbitaires.

En contraste, l'examen physique est pauvre : injection conjonctivale, râles bronchiques, érythème pharyngée.

Ces symptômes vont disparaitre en 4 à 7 jours. La fièvre disparaît brutalement vers le 2-3e jour pour réapparaitre vers J4-J5 : c'est le classique V grippal, rare en fait. La toux et l'asthénie peuvent persister plusieurs semaines.

Il est important de noter que la symptomatologie clinique est très peu spécifique et peut recouvrir de nombreux autres virus des voies aériennes supérieures (rhinovirus, adenovirus…).

2.3.2. Sur terrains particuliers

Chez la femme enceinte, la grippe peut avoir des conséquences graves chez la mère (complications pulmonaires) et chez le fœtus (prématurité, malformations neurologiques si infection au 1er trimestre).

Chez l'enfant, les symptômes sont souvent moins typiques, avec des symptômes digestifs assez fréquents et des formes pauci-symptomatiques. Ceci va participer à la transmission de la grippe sur un mode épidémique. À partir de 5 ans, la présentation est proche de celle de l'adulte.

Chez les sujets âgés, fragiles, la grippe est pourvoyeuse d'un nombre important de décès par complications directes et décompensations de tares sous jacentes.

Chez les immunodéprimés, le virus va être excrété de manière prolongée et faire le lit de la surinfection bactérienne de manière plus fréquente.

L'obésité (indice de masse corporelle > 30) a été montrée comme un facteur de risque possible de forme sévère.

2.3.3. Les complications

Les atteintes respiratoires basses :
- la pneumopathie virale ou grippe maligne : il s'agit d'un œdème pulmonaire lésionnel entraînant une détresse respiratoire avec hypoxie réfractaire nécessitant une assistance respiratoire. Ce tableau a été responsable de décès y compris chez des jeunes patients sans antécédents lors de la pandémie de 2009-2010 ;
- la pneumopathie bactérienne secondaire : la surinfection survient en général à J5-J7 de l'évolution grippale. Les bactéries en causes sont habituellement *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. Cette complication est fréquente, notamment chez les sujets âgés ;
- la bronchite aiguë est la complication la plus fréquente. Des exacerbations de bronchites chroniques, de mucoviscidose, d'asthme sont également fréquentes.

Les atteintes respiratoires hautes :
- otites moyennes aiguës chez les enfants, pouvant d'ailleurs se surinfecter ;
- sinusites.

Les atteintes extra-respiratoires :
- Des myosites, myocardites, péricardites, méningo-encéphalites, polyradiculo-névrite, syndrome de Reye (chez l'enfant sous acide salicylique ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)) sont également possibles.

2.4. Diagnostic

Le **diagnostic clinique** est facilité par le contexte épidémique : en période d'épidémie il est porté devant un syndrome respiratoire aigu fébrile.

Le diagnostic de certitude est rarement indiqué, essentiellement lorsqu'il existe des complications graves.

Le diagnostic direct se fait sur des prélèvements rhino-pharyngés par détection rapide d'antigènes viraux (immunochromatographie, méthode immuno-enzymatique (ELISA) ou immunofluorescence) ou bien par détection moléculaire (RT-PCR). La biologie moléculaire est aussi utilisée sur d'autres spécimens.

Le diagnostic indirect par sérologie, bien que surpassé par le diagnostic moléculaire, est toujours possible et basé sur l'augmentation du taux d'anticorps (multiplié par 4).

La culture virale, technique de référence, peut-être pratiquée dans les 3 premiers jours mais elle est réservée aux laboratoires spécialisés.

Le bilan biologique peut montrer une hyperleucocytose en cas de surinfection bactérienne.

La radiographie de thorax peut montrer en cas de pneumopathie virale un syndrome interstitiel et en cas de surinfection bactérienne un syndrome de condensation alvéolaire.

Le diagnostic différentiel est celui des autres virus respiratoires : VRS, rhinovirus, métapneumovirus, adénovirus, coronavirus… et bactéries intracellulaires (Chlamydiae, mycoplasme…).

2.5. Traitement. Évolution

2.5.1. Le traitement symptomatique

Il repose sur le repos, l'hydratation, les antalgiques-antipyrétiques (paracétamol). L'acide salicylique doit être évité chez l'enfant (syndrome de Reye).

2.5.2. Le traitement antiviral spécifique (tableau 1)

L'amantadine : peu utilisée actuellement, active uniquement sur les grippes A. Elle est peu coûteuse et peut représenter une alternative en cas de souche virale sensible à l'amantadine et résistante aux autres anti-viraux.

Les inhibiteurs de la neuraminidase : actifs *in vitro* sur les virus A et B, il existe cependant des souches résistantes. La souche de la dernière pandémie grippale reste sensible à l'oseltamivir.

L'oseltamivir et le zanamivir peuvent être utilisés en curatif, avec une efficacité prouvée mais modeste (diminution des symptômes d'environ 24 heures). Le traitement curatif doit être utilisé de préférence dans les 48 heures suivant le début des symptômes et la durée du traitement est de 5 jours. Chez les patients avec un terrain à risque de formes graves ou présentant une grippe grave, l'utilisation au delà de 48 h semble avoir un intêret. Lors de la dernière pandémie, l'oseltamivir et le peramivir ont été utilisés en intraveineux dans le traitement des formes sévères.

Un nouvel antiviral, le baloxavir, inhibiteur de l'activité endonucléase de la polymérase du virus grippal, actif sur les virus grippaux A et B, a récemment été mis sur le marché dans certains pays. La posologie, identique pour la prophylaxie ou le traitement, est de 40 mg en une dose entre 40 et < 80 kg et de 80 mg si > 80 kg.

Tableau 1. Récapitulatif des antiviraux antigrippaux disponibles				
	Amantadine	**Oseltamivir**	**Zanamivir**	**Peramivir**
Mode d'action	Inhibiteur de la protéine M2	Inhibiteur de la neuraminidase	Inhibiteur de la neuraminidase	Inhibiteur de la neuraminidase
Actif sur	Virus A	Virus A et B	Virus A et B	Virus A et B
Indication	Traitement curatif et préventif	Traitement curatif et préemptif	Traitement curatif et préventif	Traitement curatif en ATU* pour les formes graves. Disponible en IV
Début du traitement		Dans les 48 h premières heures des symptômes ou du contact		
Posologie en curatif	Adulte et > 9 ans : 200 mg/j 10 jours < 9 ans : 4 à 8 mg/kg/j	Adulte et > 40 kg : 75 mg x 2/j pendant 5 jours Existe sous forme de poudre pour IV en ATU* Dose adaptée au poids pour les enfants	Adulte et > 5 ans : 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/j pendant 5 jours	
Posologie en préventif	200 mg/j (adulte)	75 mg/j pendant 10 jours (adulte)	2 inhalations (2 x 5 mg)/j pendant 10 jours	
Contre-Indications	Grossesse – allaitement	Âge < 1 an en dehors des pandémies	Grossesse – allaitement Asthme – BPCO** (risque de bronchospasme)	

* ATU : autorisation temporaire d'utilisation
** BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

2.6. Prévention

Les mesures d'**hygiène de base** sont primordiales : se laver très régulièrement les mains (solutions hydro-alcooliques ++) et notamment à chaque fois que l'on tousse, éternue et que l'on se couvre la bouche et le nez avec sa main. Il est ainsi recommandé de tousser, éternuer dans son coude.

En cas d'hospitalisation ou de vie en collectivité, il faut isoler le malade de façon respiratoire (chambre seule si possible, port de masque chirurgical) et contact.

Idéalement, il faut surveiller de façon nationale les épidémies de grippe. L'OMS surveille activement l'activité grippale mondiale à la fois en terme de syndromes grippaux mais aussi en terme virologique (réseau FluNet).

Anti-viraux : les anti-neuraminidases et le baloxavir, là où il est disponible, peuvent être utilisés également en prophylaxie post-exposition individuelle. Les anti-neuraminidases peuvent être utilisés en prophylaxie saisonnière.

Vaccination : les vaccins anti-grippaux sont des vaccins inactivés (tués), pouvant être ou non adjuvés. La composition du vaccin, constitué de plusieurs sous type viraux, est déterminée chaque année par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en fonction des données épidémiologiques et virologiques des souches circulantes dans le monde.

L'efficacité vaccinale est de 35 à 75 % chez les adultes de < 65 ans, variable selon la souche circulante et la population. Les sujets âgés, les immunodéprimés répondent nettement moins bien à la vaccination. La vaccination des enfants et des soignants et de leur entourage contribue à protéger ces personnes. Cependant, malgré une réponse immune moindre dans cette population, la vaccination protège des complications de la grippe. L'utilisa-

tion d'un vaccin avec adjuvant ou plus fortement dosé peut améliorer la réponse immune. Un vaccin vivant atténué utilisé par voie nasale est également disponible pour les enfants.

L'immunité apparait environ 15 jours après l'injection vaccinale. La tolérance est bonne.

La vaccination est recommandée chez les > 65 ans, les personnes quelque soit leur âge souffrant de pathologies chroniques respiratoires, cardiaques, neurologiques, rénales, les drépanocytaires, les diabétiques, les déficits immunitaires primitifs ou acquis (cancer, VIH…). La vaccination est aussi recommandée aux femmes enceintes, aux voyageurs, aux sujets obèses. Enfin la vaccination des professionnels de santé ou tout professionnel au contact de personnes à risque de grippe sévère doit faire l'objet d'une incitation forte et circonstancié.

Les antiviraux et la vaccination anti-grippale sont ainsi des mesures de prévention individuelle.

La vaccination est également une mesure de prévention collective ayant ainsi un rôle très important dans la prévention de la grippe au niveau de la collectivité et des lieux de soins.

2.7. Grippes aviaires

Des épidémies de grippes (A(H5), A(H7N9...) touchant les oiseaux sauvages et domestiques ravagent régulièrement des élevages partout dans le monde et représentent une perte importante pour les éleveurs (abattage des animaux malades et abattages préventifs dans les zones atteintes). Les facteurs favorisants sont la mondialisation des échanges commerciaux, l'élevage intensif, les marchés d'oiseaux vivants et la migration des oiseaux sauvages infectant les élevages.

Le risque de transmission à l'homme est faible et a surtout été évalué pour le virus A(H5 N1). Celle-ci ne se fait que sporadiquement par contact direct ou indirect étroit avec des volailles ou des oiseaux sauvages infectés vivants ou morts, avec leurs plumes et avec les milieux contaminés (marchés d'oiseaux vivants). La préparation culinaire est un facteur de risque mais la transmission à l'homme par ingestion de viande de poulet ou d'œufs n'est pas prouvée. A ce jour, il n'a pas été démontré de transmission inter-humaine.

De 2003 à 2022, l'OMS a rapporté 862 cas humains confirmés de grippe aviaire A(H5 N1) dont 455 décès (Egypte, Asie). Cette forte mortalité est surtout observée chez des enfants ayant des pathologies sous-jacentes. La prévention ne repose que sur les mesures d'hygiène individuelles et collectives découlant des modes de transmission.

Recommandations aux voyageurs

Chez les voyageurs, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée pour toutes les personnes ciblées par les recommandations du calendrier vaccinal de leur pays d'origine, en particulier pour celles qui voyagent en groupe ou en bateau de croisière, pour le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions ainsi que pour les guides accompagnant les groupes de voyageurs.

Le vaccin adapté à l'hémisphère sud, s'il est différent de celui de l'hémisphère nord au moment du voyage, peut être obtenu en France avant le départ par une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou pratiqué à l'arrivée (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

Sites web recommandés (accès libre) concernant cette partie :

https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal#tab=tab_1

http://www.cdc.gov/flu/

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)

Réseau FluNet

https://www.who.int/tools/flunet

3. Virus respiratoire syncytial (VRS)

3.1. Épidémiologie

L'infection est due à un virus de la famille des *Paramyxoviridae* dont il existe 2 sérotypes (A et B). Ces infections surviennent partout dans le monde, par période épidémique (hiver dans l'hémisphère nord et hémisphère sud, saison des pluies en climat tropical). La transmission virale se fait par contact direct avec les sécrétions respiratoires ou indirect par les mains ou le matériel souillé.

Les nourrissons et les jeunes enfants sont le groupe le plus touché. Chez les adultes cette infection est sous-estimée avec des manifestations mal connues. Elle peut notamment être responsable d'infections sévères chez les sujets âgés ou immunodéprimé.

Le VRS est responsable de 85 % des bronchiolites et de 20 % des pneumopathies de l'enfant. Il est estimé dans le monde que le VRS serait à l'origine d'environ 33 millions d'infections respiratoires basses et de 3,2 millions d'hospitalisations par an chez les enfants de < 5 ans ainsi que de 120 000 décès par an.

Dans les pays à ressources limitées, l'épidémiologie de l'infection par VRS est moins bien connue que dans les pays développés. Toutefois, dans ces régions le VRS est aussi de loin le premier agent responsable d'infection respiratoire basse chez l'enfant. La proportion d'infections respiratoires liées au VRS semblerait être pourtant plus importante que dans les pays développés. De plus, selon une méta-analyse récente, 99 % des cas mortels en 2005 sont survenus dans les pays à ressources limitées.

3.2. Physiopathologie

3.2.1. Chez le jeune enfant

Les enfants se contaminent en collectivité le plus souvent. Après inhalation de gouttelettes ou contact indirect avec des sécrétions respiratoires contenant du virus, le VRS se multiplie dans l'arbre respiratoire supérieur puis l'évolution se fait vers l'atteinte des bronchioles. Une obstruction de la lumière des bronchioles apparaît du fait de la nécrose des cellules épithéliales. Cette atteinte s'appelle la bronchiolite. Cette infection étant peu immunisante, l'enfant risque de se réinfecter. La répétition des infections peut conduire à une hyperréactivité bronchique et à l'asthme. La réponse immune joue un rôle important dans la pathogénie de la bronchiolite.

3.2.2. Chez l'adulte

Les manifestations sont moindres du fait d'un meilleur contrôle immunitaire. Toutefois le VRS est un agent de pneumopathie virale de l'adulte indissociable sur le plan clinique de la grippe. Il est d'ailleurs estimé que le VRS pourrait être responsable de 25 % de l'excès de mortalité observé en période hivernale.

3.3. Clinique

La durée d'incubation est d'environ 4 jours. L'expression clinique varie selon l'âge.

3.3.1. Chez le nourrisson

L'infection peut rester localisée à l'arbre respiratoire supérieur entraînant une rhinopharyngite, une otite moyenne aiguë et une laryngite (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).

Le VRS est également associé à l'apparition d'apnée, par un mécanisme encore mal compris (atteinte des récepteurs laryngés ?). Il pourrait ainsi être associé au syndrome de mort subite du nourrisson.

Une atteinte respiratoire basse de type bronchiolite ou pneumopathie se voit dans 20 % des cas. Les sibilants présents à l'auscultation sont en faveur de ce diagnostic. Plusieurs épisodes peuvent survenir chez un même enfant, toutefois, l'atteinte respiratoire basse est surtout associée au premier épisode d'infection à VRS et est présente dans 50 % des cas lors du deuxième épisode infectieux à VRS. Cette atteinte respiratoire basse diminue au cours des réinfections.

Chez les moins de 3 mois ou chez les enfants ayant des malformations cardio-pulmonaires ou des maladies respiratoires chroniques, des formes graves avec détresse respiratoire aiguë sont observées. Ces formes graves se caractérisent par un bronchospasme sévère, une dyspnée, un tirage, une hypoxie, des apnées profondes.

Dans les pays à ressources limitées, les facteurs de risque de sévérité semblent être la malnutrition, l'infection par le VIH et la promiscuité.

Dans les pays développés, en dehors des enfants nécessitant une admission en réanimation, la surinfection bactérienne surviendrait dans environ 1 % des cas. La surinfection bactérienne serait plus souvent observée dans les pays à ressources limitées. Elle doit être évoquée devant une fièvre très élevée et une hyperleucocytose.

3.3.2. Chez l'adulte

Le spectre clinique est variable, semblant se limiter le plus souvent à une infection bénigne des voies aériennes supérieures ou à un syndrome grippal. Toutefois, en cas d'immunodépression ou d'âge avancé, des formes sévères avec détresse respiratoire ont été décrites.

3.4. Diagnostic

La recherche du VRS sur les sécrétions nasales n'a d'intérêt que lorsqu'il s'agit d'un tableau sévère de détresse respiratoire. Sinon le contexte épidémiologique et le tableau de bronchiolite sont en faveur de ce diagnostic.

Un diagnostic de certitude se fait par détection rapide d'antigènes viraux dans les sécrétions. La détection par PCR en temps réel est également possible mais encore réservée à quelques centres.

3.5. Traitement. Évolution

Le traitement est symptomatique. Chez l'enfant, elle repose sur la kinésithérapie respiratoire et une désobstruction nasale (sérum physiologique).

En cas de détresse respiratoire, une assistance respiratoire peut être nécessaire.

Les indications de la ribavirine sont très débattues notamment du fait de la potentielle toxicité. En cas de surinfections bactériennes, une antibiothérapie doit être prescrite (otite moyenne, pneumopathie).

3.6. Prévention

Il faut impérativement respecter les règles d'hygiène en collectivité (désinfection des surfaces, hygiène des mains).

En cas d'hospitalisation, l'isolement respiratoire est indispensable.

Aucun vaccin n'est commercialisé à ce jour. Des anticorps monoclonaux anti-VRS (Palivizumab) sont proposés en prévention chez des enfants à haut risque de forme sévère dans les pays à haut niveau socio-économique.

Site web recommandé (accès libre) concernant cette partie :

https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-disease

4. Coronavirus emergents : SARS CoV, MERS CoV et SARS-CoV-2

4.1. SARS coV (Syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus)

4.1.1. Épidémiologie

Liés à un betacoronavirus (virus sphériques enveloppés à ARN) différent des coronavirus connus de longue date et responsables d'infections respiratoires hautes bénignes, les premiers cas de SARS-CoV ont été décrits fin 2002 en Chine. Il a fallu plusieurs semaines avant que le virus en cause soit identifié. Une pandémie s'est développée de mi-novembre 2002 à juillet 2003 avec une très grande majorité de cas en Asie et au Canada puis en Europe et aux États-Unis soit 28 pays touchés. Plus de 8 000 cas ont été notifiés dont 774 décès. La transmission du SARS-CoV s'est faite essentiellement par gouttelettes de sécrétions respiratoires (mais probablement aussi par contact indirect avec les sécrétions et par aérosols). Cette infection aiguë peut toucher tous les âges mais est restée rare chez les enfants. Les soignants ont payé un lourd tribut en début d'épidémie car n'utilisant pas les protections adéquates, beaucoup ont été infectés. Aucun nouveau cas n'a été décrit depuis mi-2004.

Le réservoir est une chauve-souris insectivore et l'hôte intermédiaire permettant le passage du virus à l'homme serait la civette palmiste masquée, animal sauvage vendu vivant sur les marchés et consommé au sud de la Chine.

4.1.2. Clinique

La majorité des formes cliniques ont été symptomatiques.

Après une période d'incubation de 2 à 11 jours (6 jours en moyenne), le patient va présenter :
- une fièvre élevée (94 à 100 % des cas) ;
- un syndrome pseudo-grippal (28 à 74 %) ;
- des signes respiratoires (50 à 69 %) ;
- des signes digestifs (10 à 27 %).

L'examen clinique était peu spécifique, l'auscultation pulmonaire pouvant être anormale.

L'évolution se faisait dans 25 % des cas vers un tableau de détresse respiratoire (SDRA) nécessitant une prise en charge en réanimation. Habituellement, cette évolution se produit au cours de la deuxième semaine (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

4.1.3. Diagnostic

Le diagnostic repose surtout sur le contexte épidémiologique.

Le diagnostic spécifique repose sur l'identification du virus dans les sécrétions respiratoires ou les selles par amplification génique (PCR).

Le diagnostic différentiel est celui des infections respiratoires type grippe, VRS. Il faut également éliminer les autres causes de pneumopathies.

Le bilan biologique, non spécifique, est en faveur d'une infection virale.

4.1.4. Traitement. Évolution

Le pronostic de cette pathologie était sombre avec une mortalité élevée de l'ordre de 10 %. Le terrain (âge élevé, comorbidités) semblait jouer un rôle important dans la mortalité.

Aucun traitement n'a été trouvé avant la fin de l'épidémie.

4.1.5. Prévention

Un isolement respiratoire strict était preconisé.

Les soignants et visiteurs devaient se protéger avec des masques de type FFP2, port de gants, lunettes et surblouse à usage unique. La durée relativement courte n'a pas permis le développement de vaccin.

4.2. MERS-CoV

4.2.1. Épidémiologie

Cette infection est due à un nouveau betacoronavirus émergent circulant actuellement essentiellement au Moyen

Orient. Il est dénommé MERS-CoV pour Middle East Respiratory Sydrome coronavirus. Les premiers cas ont été décrit en Septembre 2012 en Arabie Saoudite. Au 9 août 2021, plus de 2 580 cas ont été rapportés. Ces cas sont survenus essentiellement en Arabie Saoudite et en Corée du Sud où une épidémie est survenue après l'importation d'un cas. A ce jour, 27 pays ont rapporté un ou plusieurs cas avec parfois quelques cas secondaires communautaires ou nosocomiaux. Environ 858 décès ont été rapportés. A ce stade il s'agit d'une infection transmise sur un mode endémique avec un niveau de transmission interhumaine bas.

Les dromadaires sont associés à la transmission directe ou indirecte du virus.

4.2.2. Clinique

La présentation clinique va de formes asymptomatiques à des formes de syndrome de défaillance respiratoire et de défaillance multiple d'organes. La fièvre est habituellement présente ainsi que des signes respiratoires. Un terrain d'immunodépression (corticothérapie, greffe d'organe) est un facteur de risque des formes les plus graves.

4.2.3. Diagnostic

Comme pour le SARS, le contexte épidémiologique est primordial. La notion de séjour en zone d'endémie et de signes respiratoires avec fièvre dans un délai de 14 jours doit faire évoquer le diagnostic. La confirmation se fait par PCR sur les secrétions respiratoires.

4.2.4. Traitement. Evolution

Il n'y a pas de traitement spécifique. Le pronostic est sombre avec une mortalité élevée pour les cas symptomatiques, notamment en cas de comorbidités. Des stratégies thérapeutiques telles que des anticorps monoclonaux sont à l'essai.

4.2.5. Prévention

La prévention est la même que pour le SARS. Il n'y a pas de vaccin disponible. Il est recommandé aux voyageurs de ne pas consommer de produits laitiers crus de dromadaire et d'éviter les contacts avec ces animaux.

4.3. SARS-CoV-2

4.3.1. Épidémiologie

Le virus SARS-CoV-2 est le 3e coronavirus émergent du 21e siècle. Il s'agit d'un betacoronavirus, appartenant au même sous genre que le SARS-CoV mais dans un autre clade, il partage une homologie de 86 % avec le SARS-CoV. D'un point de vue phylogénique, il est proche d'un coronavirus de chauve-souris. Les premiers cas de pneumopathie liée à ce virus ont été rapportés fin 2019 en Chine dans la province de Hubei. La maladie associée à ce virus a été nommée COVID-19 pour « coronavirus disease 2019 ». L'épidémie a progressé rapidement de Chine vers le reste du monde avec la déclaration du stade de pandémie le 11 Mars 2020. Depuis le début de la pandémie, plus de 200 millions de cas de COVID-19 et plus de 4 millions de décès ont été déclarés, ces chiffres étant très sous-estimés.

La transmission du virus est inter-humaine et est essentiellement directe par voie respiratoire (gouttelettes et aérosols) et éventuellement indirecte via les surfaces contaminées par les sécrétions muqueuses. Les charges virales dans le tractus respiratoire sont très élevées. La période de plus grande contagiosité va de 48h avant et 24h après le début des symptômes et diminue ensuite sur environ 7 jours. Au-delà de cette période, le risque de contagion est exceptionnel. La transmission peut aussi se faire à partir d'individus infectés asymptomatiques ou présymptomatiques et représenterait 50 % des contaminations. Un individu symptomatique contamine plus toutefois qu'un individu asymptomatique. Enfin, des détections d'ARN viral peuvent être présentes de façon prolongée, sans pour autant que l'individu soit contagieux.

Des mutations touchant la protéine spike (clé d'entrée dans les cellules humaines) ont été décrites, conduisant à des variants qui ont progressivement remplacé le virus initial, y compris à l'échelle mondiale : c'est le cas du virus alpha (B.1.1.7), du virus delta (B.1.617.2) puis du virus omicron (B.1.1.529), dominant dans le monde au moment où ces lignes sont écrites. Ces variants sont plus contagieux que le virus initial. D'autres variants, à ce jour moins disséminés à l'échelle mondiale, ont également été décrits (le variant bêta (B.1.351) ou le variant gamma (P1) par exemple). D'autres variants sont régulièrement décrits dont le potentiel de dissémination et de virulence sont surveillés. L'évolution virologique du SARS-CoV-2 n'est à ce stade pas prévisible. Ces mutations vont impacter plus ou moins la neutralisation des anticorps dirigés contre la protéine spike.

La protéine spike est la cible principale de l'immunité naturelle ou vaccinale.

4.3.2. Clinique

Le spectre des manifestations cliniques lié à l'infection à SARS-CoV-2 va de l'infection asymptomatique (largement plus d'1/3 des cas) à l'infection symptomatique pouvant conduire à un tableau de détresse respiratoire aiguë et au décès. Environ 85 % des cas symptomatiques sont bénins ou modérés, 15 % nécessitent une hospitalisation, 2-5 % décèdent. Cette répartition varie en fonction de l'âge, du terrain et du variant circulant. Les manifestations d'infection respiratoire basse sont les plus fréquentes mais des manifestations extra respiratoires sont également possibles.

L'âge est le principal facteur de risque de mortalité. Il y a aussi un sur-risque pour le sexe masculin. Des comorbidités telles que l'obésité, les pathologies cardio-vasculaires, l'insuffisance rénale, les cancers solides, les hémopathies, le diabète, les maladies neurologiques sont également associées à un sur-risque de forme grave ou de mortalité. La grossesse est également une condition à risque de forme grave.

La durée d'incubation est de 14 jours mais la majorité des cas surviennent 4 à 5 jours après l'exposition.

Parmi les cas symptomatiques, les signes cliniques suivants sont présents : toux (50 % des cas), fièvre (> 38°C, 40 %), myalgies (35 %), céphalées (35 %), dyspnée (30 %), mal de gorge (20 %), diarrhée (20 %), nausées, vomissements (12 %), anosmie, agueusie, rhinorrhée, douleurs abdominales (10 % chaque).

Des complications vont survenir chez certains patients, au-delà de 7 jours d'évolution des symptômes.

- Détresses respiratoires : des tableaux de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) surviennent chez des patients présentant une dyspnée, nécessitant une prise en charge en réanimation pour ventilation invasive ou non invasive avec oxygénothérapie à haut débit. La fréquence de cette complication est variable en fonction de la population, des pays, de la période de la pandémie et du variant en cause mais a été rapporté comme survenant entre 12 et 24 % des patients hospitalisés.
- Complications thrombo-emboliques : à type de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires voire de thromboses artérielles. Elles ont ont été rapidement décrites au cours des formes graves de COVID-19. Les complications veineuses ont été décrites à une fréquence de 10 à 40 % et justifient un traitement prophylactique.
- Complications cardiovasculaires : insuffisantes cardiaques, troubles du rythme, myocardites.
- Complications neurologiques : AVC, encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré….
- Complications inflammatoires : des manifestations auto-immunes (rhumatismes, atteintes neurologiques, cutanées) ont été rapportées. Chez l'enfant ou l'adolescent, un syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique proche du syndrome de Kawazaki est une complication rare mais caractéristique.
- Surinfections : les surinfections bactériennes sont rares au cours de la COVID-19. Chez les patients avec des formes graves à type de SDRA, des surinfections liées à *Aspergillus* spp ont été décrites avec une fréquence variable pouvant aller jusqu'à 30 % des cas de patients ventilés mécaniquement.
- Séquelles : au-delà des séquelles respiratoires observables chez des patients ventilés mécaniquement, des symptômes persistants peuvent être présents chez les patients ayant fait des formes graves mais également chez les patients ayant présenté des formes bénignes. Il s'agit notamment d'asthénie, de dyspnée, de douleurs thoraciques… Ces symptômes sont parfois dénommés « COVID-long ». Des études sont en cours pour mieux comprendre la physiopathologie de certains signes persistants.

4.3.3. Diagnostic

- Face à un patient avec un tableau clinique compatible avec une COVID-19 (= symptomatique) :
  - Le diagnostic direct à toujours privilégier est fait par RT-PCR spécifique SARS-CoV-2 dans les sécrétions nasopharyngées ou respiratoires (crachat, lavage bronchioalvéolaire) voire salivaires avec des niveaux de sensibilité élevés. Des seuils de charge virale ont été évalués pour prédire le risque de contagiosité. Des tests antigéniques peuvent aussi détecter avec une sensibilité moindre la présence de virus sur des secrétions nasopharyngées. Ces tests antigéniques ont l'avantage d'être rapides et faisables au lit du malade.
  - La PCR SARS-CoV-2 peut être réalisée dans d'autres prélèvements (sang, selles etc…). La virémie est rare mais associées à des formes graves ou plus fréquente chez l'immunodéprimé.
  - Les diagnostics directs doivent aussi être réalisés chez des patients asymptomatiques dans certaines conditions (cas contact, avant une hospitalisation, avant un évènement sociologique etc…) afin de lutter contre la dissémination du virus.

- Face à un patient symptomatique :
  - Indirectement, l'association d'un tableau clinique compatible, d'un contexte épidémiologique compatible avec une imagerie thoracique de type scanner mettant en évidence des images de "verre dépoli", de condensation, bilatérales, périphériques, doit faire suspecter le diagnostic de COVID-19 et conduire à une recherche de SARS-CoV-2.
  - De la même façon, avec un tableau clinique compatible, la présence de lymphopénie, de perturbations du bilan hépatique (élévation des ASAT et ALAT, des LDH), d'élévation des marqueurs de l'inflammation (CRP, ferritine) et d'anomalies de la coagulation (élévation des Ddimères) est évocatrice de COVID-19 et doit faire rechercher le virus directement.
- Chez tous les sujets :

La sérologie SARS-CoV-2 (IgM, IgG) devient positive au delà de la 1re semaine de symptômes. Elle est surtout utile dans les enquêtes de séroprévalence et éventuellement pour décider du schéma vaccinal ou de certaines thérapeutiques (cf plus bas). Elle peut aussi être utile pour le diagnostic de manifestations secondaires à la COVID-19 si la PRC est négative (ex : syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique).

4.3.4. Traitement

- Il n'y a pas à ce stade de recommandation pour des traitements spécifiques dans les formes non graves chez les sujets non à haut risque d'évolution défavorable, seul le traitement symptomatique est préconisé. Pour les patients à haut risque d'évolution vers une forme grave (patients immunodéprimé, âgés non immunisés etc…) des associations d'anticorps monoclonaux peuvent être administrées par voir intraveineuse. De multiples études sont en cours testant des molécules à utiliser précocement dans la maladie. L'objectif de ces études étant de démontrer une différence sur la survenue de formes graves. A signaler que l'efficacité des anticorps monoclonaux varie grandement selon les variants en cause.
- Pour les formes graves de COVID-19 nécessitant une hospitalisation, le traitement associe des soins de supports selon la gravité (oxygénothérapie, drogues vasoactives….), une administration de dexaméthasone, ayant démontré un bénéfice sur la mortalité, une anticoagulation préventive ou curative selon la situation du patient et d'autres traitements dont les recommandations changent selon les pays, l'évolution des évidences et les variants en cause (anticorps monoclonaux, anti IL6 etc…). Là aussi, de très nombreux essais cliniques sont en cours. Si initialement dans la pandémie ce sont des molécules de repositionnement qui ont été testées, actuellement d'autres molécules sont à l'essai.
- Pour les patients ayant des symptômes persistants, des programmes de réadaptation sont nécessaires.

4.3.5. Prévention

- Les mesures barrières sont indispensables dans la société : port du masque chirurgical, distanciation physique/sociale, lavage des mains.
- L'isolement des cas hospitalisés se fait avec avec port d'équipement de protection individuel pour les soignants (masque FFP2, lunettes, surblouses). Les cas d'infections asymptomatiques ou symptomatiques non hospitalisés doivent s'isoler à domicile pour une durée de 7 à 10 j.
- **Immunité active**. Grâce aux connaissances précliniques sur le SARS-CoV et le MERS-CoV, des vaccins ont pu être développés très rapidement. Leur cible antigénique est la protéine spike. L'engouement des volontaires pour participer aux essais, le nombre de cas élevé permettant de montrer rapidement une différente entre les vaccins et les placebos dans les essais et un processus administratif accéléré des agences de santé ont permis la mise sur le marché rapide de vaccins dès fin décembre 2020, tout en ayant gardé la rigueur, la sécurité et l'éthique dans le développement vaccinal. Ainsi 2 vaccins ARN messager (vaccin Pfizer et vaccin Moderna) et 2 vaccins vecteurs viraux adenovirus (Astra Zeneca et Janssen) ont été commercialisés après évaluation par les agences américaines et européennes de santé (FDA, EMA). D'autres vaccins ont été développés (Sinovac, Sputnik) sans évaluation par la FDA ou l'EMA à ce stade. Au-delà de la mise sur le marché, une surveillance en termes de pharmacovigilance très rapprochée est menée à l'échelle mondiale pour ces vaccins (voir le paragraphe 6. « Études de la sécurité des interventions » du chapitre « Épidémiologie des maladies transmissibles : notions de base et glossaire »).

  La vaccination est à présent recommandée à tous les individus agés de ≥ 12 ans. Les populations à risque de développer des formes graves ont été priorisées. Le schéma vaccinal est variable selon les vaccins. Des recommandations vaccinales en fonction de l'âge diffère selon les pays.

  Si face au virus historique, les vaccins ARNm et vecteur viraux ont montré une efficacité très élevée, y compris en vraie vie, dans la réduction des infections à SARS-Cov-2 avec également un impact sur la transmission, avec

l'émergence de certains variants tels que les variants delta et omicron, cette efficacité contre l'infection est moindre. Toutefois et à ce stade si les vaccins autorisés en Europe et aux USA sont moins efficaces pour contrôler l'infection face à un variant delta, ils continuent à démontrer une efficacité très importante face aux formes graves et au décès par COVID-19. L'évolution vers des variants avec un échappement vaccinal remet en cause la notion d'immunité collective tant attendue. Par ailleurs, si les pays développés sont en train d'acquérir des niveaux très élevés de couverture vaccinale, les pays à ressources limitées ont à ce stade très peu accès à la vaccination avec des vaccins efficaces. Afin de répondre à cette contrainte, le mécanisme COVAX (co-dirigé par l'Alliance GAVI, la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI) et l'OMS) a pour objectif d'accélérer la mise au point et la fabrication de vaccins contre la Covid-19 et d'en assurer un accès juste et équitable, à l'échelle mondiale.

Dans une pandémie, seule une vaccination à l'échelle globale peut durablement impacter la transmission et circulation virale car, sinon, cela favorise l'émergence de variants.

- **Immunité passive**. Certaines populations (immunodéprimés, personnes âgées...) ne répondent pas à la vaccination ou bien ont une perte d'immunité rapide. Au-delà de l'administration d'une 3e dose, voire d'une 4e dose de vaccin recommandée dans certains pays pour ces populations, certains patients garderont une sérologie négative ou avec un seuil d'anticorps trop faible. Pour ces patients-là, l'administration d'anticorps monoclonaux en pré-exposition ou en post exposition peut être recommandée selon les pays, l'efficacité de ces anticorps selon le variant circulant et leur disponibilité.

Note de la rédaction : la mise à jour du paragraphe concernant la Covid 19 ayant été faite en février 2022, il est vivement recommandé aux lecteurs de consulter les sites web suivants afin d'obtenir des informations actualisées sur l'épidémiologie de la pandémie (courbes épidémiques, morbidité et mortalité par pays, proportions des variants), les nouveaux traitements et les vaccins validés.

Sites web recommandés (accès libre) concernant cette partie :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)
https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html
https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html
https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/testing-strategies
https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/all-reports-covid-19
https://covid19.nih.gov/
https://news.un.org/fr/story/2022/01/1112342

5. Infection respiratoire par les Hantavirus

(voir le chapitre « Infection par les Filovirus, les Arenavirus et les Hantavirus »)

Herpès (HSV-1, HSV-2)

1. Épidémiologie

L'Herpes simplex virus (HSV) est un virus à ADN dont on connait deux types, HSV1 et HSV2. L'homme est le seul réservoir du virus. Classiquement, HSV1 infecte plutôt la partie supérieure du corps et HSV2 plutôt la région génitale, responsable d'une infection sexuellement transmise (IST) et de l'herpès du nouveau-né, contaminé lors du passage dans la filière génitale (voir le chapitre « Infections néonatales »). Cette distinction n'est pas absolue puisque l'on peut isoler HSV1 de lésions génitales. L'infection par HSV1 survient dans l'enfance ; 80 % de enfants de plus de 5 ans ont des anticorps et 90 % des adultes.

La prévalence des infections à HSV2 est en constante augmentation et recoupe celle des IST. Elle est nulle dans l'enfance et croit avec l'age et les conduites sexuelles à risque. L'infection à HSV2 constitue un facteur de risque pour l'acquisition et la transmission du VIH. Une sérologie VIH doit être systématiquement proposée à un patient consultant pour un herpès génital.

2. Physiopathologie

L'HSV se transmet par contact direct muqueux ou cutanéo-muqueux avec un sujet excrétant du virus.

La primo-infection est le premier contact avec le virus, symptomatique ou asymptomatique. Le virus pénètre par une brèche cutanéo-muqueuse et se multiplie dans les cellules épithéliales. Puis le virus disparaît et va se localiser dans le ganglion nerveux correspondant où il reste quiescent (latence virale).

Les réactivations sont des périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence. On distingue deux formes :

- la récurrence qui est une réactivation virale avec des signes cliniques, survenant dans le même territoire que la primo-infection ; les lésions sont plus limitées et durent moins longtemps. Les récurrences sont plus fréquentes en cas d'HSV2. Les causes des récurrences sont multiples : stress, soleil, fatigue, règles, fièvre, infection, grossesse ;
- l'excrétion virale asymptomatique qui se définit comme la détection de virus en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles. Elle constitue également un mode de transmission démontré de l'herpès génital et de l'herpès néonatal.

Une infection initiale non primaire est le premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le virus HSV1 ou 2 chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral. Les symptômes cliniques sont en général moins sévères.

L'herpès néonatal est grave avec un risque de mortalité et de séquelles neurosensorielles élevé chez le nouveau-né à terme. L'infection néonatale est le plus souvent due à HSV2. Le nouveau-né peut se contaminer de trois façons : *in utero*, à l'accouchement ou pendant la période post-natale par l'entourage.

3. Clinique

3.1. Formes classiques

Le tableau 1 résume les principales formes cliniques de l'infection herpétique.

Tableau 1. Formes cliniques de l'infection herpétique		
	Primo-infection	**Récurrence**
HSV1	- Survient chez le petit enfant : gingivo-stomatite aiguë. - Début par dysphagie, algies, hypersialorrhée, malaise général et fièvre à 39 °C. - Erosions polycycliques recouvertes par un enduit blanchâtre siégeant sur la muqueuse buccale, pouvant s'étendre sur les lèvres et le menton. - Adénopathies régionales volumineuses. - Haleine fétide, alimentation impossible. - Evolution favorable en 10-15 jours.	- L'herpès oro-facial récurrent siège avec prédilection sur le bord externe d'une lèvre. - Classique « bouton de fièvre », constitué d'un bouquet de vésicules unilatéral. - D'autres localisations sont possibles : narine, menton, joues, cornée.
HSV2	- Survient 2 à 7 jours après le contage. - Chez la femme : vulvovaginite aiguë se manifestant par des vésicules puis érosions polycycliques vulvaires s'étendant vers l'anus, les parois vaginales, le col, la racine des cuisses, le pubis et les fesses ; elle s'accompagne d'adénopathies inguinales sensibles ; l'évolution est favorable en 2 à 3 semaines. - Chez l'homme : tableau moins intense, éruption vésiculeuse puis érosive, hyperalgique, localisée sur la verge, le scrotum et la région anale.	- Phase de prodromes avec douleurs, brûlures, prurit, picotement pendant quelques heures. - Vésicules en bouquets s'ulcérant, peu douloureuses. - Récurrences fréquentes et parfois de diagnostic difficile. - Guérison spontanée en 1 à 2 semaines. - Récurrence parfois asymptomatique, en particulier chez la femme, source de transmission.

3.2. Autres formes cliniques

Les autres formes cliniques sont :
- cutanée : fesse (photo 1), panaris herpétique, nez (photo 2) ;
- oculaire : kératoconjonctivite unilatérale aiguë avec quelques vésicules sur les paupières oedématiées et une adénopathie prétragienne ;
- ORL : angine ou rhinite aiguë herpétique.

Photo 1. Récurrence herpétique de la fesse
(Gentiane Monsel, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)

Photo 2. Récurrence herpétique nasale
(Gentiane Monsel, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)

3.3. Formes particulières liées au terrain

Les formes potentiellement graves sont souvent liées au terrain :
- immunodéprimé : lésions cutanéo-muqueuses étendues, nécrotiques, persistantes avec des risques d'atteintes viscérales (méningo-encéphalite, œsophagite, hépatite, atteinte broncho-pulmonaire) ;
- nouveau-né : l'herpès néonatal se présente sous 3 formes de gravité croissante : cutanéo-muqueuse, neurologique et systémique ;
- atopique : syndrome de Kaposi-Juliusberg par greffe de virus herpétique sur un eczéma profus. Des vésicules hémorragiques et des pustules classiquement ombiliquées s'étendent rapidement du visage à l'ensemble du corps, dans un contexte d'altération de l'état général ;
- femme enceinte : la primo-infection comporte un risque accru d'hépatite fulminante ou d'encéphalite.

3.4. Encéphalite herpétique

La méningo-encéphalite herpétique est la plus grave des complications de l'herpès. Elle se manifeste par de la fièvre, des troubles des fonctions supérieures, des troubles de conscience, des hallucinations, des convulsions et une atteinte des paires crâniennes (rhombencéphalite) avec une méningite lymphocytaire, normoglycorachique. La PCR herpès dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) peut confirmer le diagnostic. Le traitement par aciclovir intraveineux est une urgence.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic spécifique

Le diagnostic d'herpès cutanéo-muqueux est avant tout clinique. Certaines situations peuvent cependant nécessiter une confirmation biologique :
- forme atypique ou compliquée ;
- au moins une fois au cours de la vie chez la femme en âge de procréer ;
- nouveau-né ;
- méningo-encéphalite ;
- immunodéprimé.

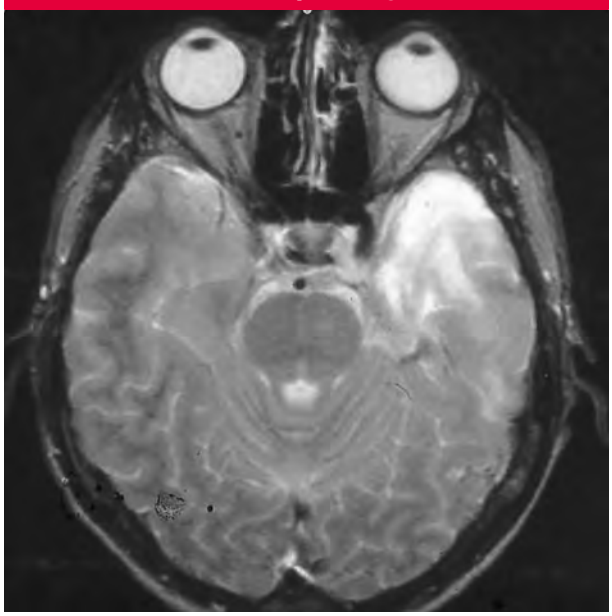
Le diagnostic direct repose au mieux sur la détection de l'ADN viral par PCR. A défaut et plus classiquement la recherche s'effectue sur culture cellulaire, recherche d'antigènes ou par cytodiagnostic.

Le diagnostic indirect (sérologie) consiste en la mise en évidence d'une séroconversion entre un sérum précoce et un sérum tardif (10 jours après le premier). Il ne permet qu'un diagnostic rétrospectif. Les sérologies les plus récentes permettent de distinguer HSV1 et HSV2. Elles ont peu d'intérêt en pratique clinique.

4.2. Autres examens au cours de l'infection herpétique

Au cours de la méningo-encéphalite herpétique :
- l'électroencéphalogramme cherchera des complexes périodiques de 1 à 4 secondes en région temporales, très évocateurs ;
- le scanner cérébral et/ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale objective des images hypodenses ou en hyposignal prenant le contraste après injection de produit de contraste, en région temporale, frontale ou occipitale avec un important œdème périlésionnel (photo 3).

Photo 3. IRM encéphalite herpétique. Atteinte temporale gauche



5. Traitement

5.1. Moyens

Dans tous les cas, les traitements locaux n'ont pas démontré d'efficacité.

L'aciclovir inhibe la polymérase virale. Le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir qui a une meilleure bio-disponibilité avec une augmentation très importante de l'absorption digestive (voir le chapitre "Antiviraux").

Le foscarnet s'utilise dans les herpès résistants à l'aciclovir par voie intraveineuse.

5.2. Indications

En l'absence de traitement disponible, l'évolution des formes cutanéo-muqueuses sera spontanément favorable en une quinzaine de jours.

Le traitement de la primo-infection orofaciale ou génitale est l'aciclovir IV (5 mg/kg/8 h) ou le valaciclovir *per os* (500 mg x 2/jour) chez l'adulte pendant 10 jours. L'aciclovir *per os* (200 mg x 5/jour) peut être utilisé en alternative.

Le traitement des récurrences génitales symptomatiques fait appel au valaciclovir (500 mg x 2/jour) pendant 5 jours.

La méningo-encéphalite herpétique et l'herpès néonatal nécessitent un traitement par aciclovir IV (10 mg/kg/8h) pendant 14 à 21 jours.

6. Prévention

Un traitement préventif des récurrences peut être envisagé si elles sont nombreuses (> 6/an) : valaciclovir 500 mg/jour pendant 6 à 12 mois.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Atlas DoiA. Dermis de photographies :
http://www.dermis.net/dermisroot/fr/11694/diagnose.htm

Varicelle, zona

Varicelle et zona sont dus au même Varicelle Zoster Virus (VZV), virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*. La varicelle correspond à la primo-infection et le zona à une récurrence localisée.

1. Epidémiologie

La varicelle est la plus contagieuse des maladies éruptives. La varicelle est une maladie bénigne chez l'enfant, grave chez l'adulte, l'immunodéprimé et la femme enceinte. La varicelle est une maladie de l'enfant dans les pays occidentaux et de l'adulte en Afrique. L'incidence du zona augmente après 50 ans ; il est rare dans l'enfance. Chez l'adulte jeune, il doit faire rechercher une infection par le VIH.

En effet, dans certains pays d'Afrique, la valeur prédictive positive du zona pour l'infection VIH a été montrée très élevée.

2. Physiopathologie

Après contamination respiratoire, la durée de la période d'incubation est de 14 jours. Le VZV atteint la peau et les muqueuses par dissémination hématogène. Il se réplique dans les kératinocytes où il provoque un effet cytopathique, responsable de la formation des vésicules, typiques de l'éruption.

La varicelle est immunisante, mais malgré la persistance des anticorps pendant plusieurs années, le VZV reste à l'état latent dans les ganglions sensitifs des nerfs crâniens et rachidiens.

Le zona est une récurrence localisée par rupture de l'état de latence virale due à des modifications de la pathogénicité du virus et/ou de l'immunité cellulaire. Le vieillissement du système immunitaire explique la plus grande fréquence du zona chez les sujets âgés.

Le réservoir est strictement humain.

3. Clinique

3.1. Varicelle

Le diagnostic positif est avant tout clinique. La lésion dermatologique élémentaire de la varicelle et du zona est une vésicule (photo 1). L'éruption fébrile s'accompagne d'un malaise général. Elle se présente typiquement sous forme de macules rosées, vite surmontées d'une vésicule en « goutte de rosée », très évocatrice. Puis le liquide se trouble, la vésicule s'ombilique, se dessèche pour former une croûte, laissant parfois une cicatrice atrophique. Plusieurs poussées de vésicules se succèdent : l'éruption comporte des éléments d'âge différents (photo 1). L'éruption débute typiquement dans le cuir chevelu puis s'étend au tronc et aux muqueuses et enfin aux membres.

Photo 1. Lésion élémentaire de la varicelle : vésicule à contenu trouble, ombiliquée
(Gentiane Monsel, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)

L'évolution est simple chez l'enfant en 10-15 jours. Des surinfections cutanées à staphylocoque doré ou à streptocoque sont cependant fréquentes, favorisées par le grattage et l'absence de soins locaux.

La pneumopathie interstitielle varicelleuse est rare, surtout observée chez l'adulte. Elle peut être grave et hypoxémiante.

Les immunodéprimés présentent des formes graves, ulcéro-nécrotiques, compliquées d'atteinte viscérale (pulmonaire, hépatique, méningo-encéphalique).

Chez la femme enceinte, il existe un risque faible (< 2 %) de varicelle congénitale si la varicelle survient avant la 20e semaine de gestation et un risque de varicelle néonatale si la varicelle survient dans la semaine précédant l'accouchement.

3.2. Zona

Le diagnostic est évoqué cliniquement devant une éruption faite successivement de bouquets de vésicules, pustules, érosions, croûtes, unilatérale car de topographie métamérique, lombaire, sacrée, thoracique, cervicale ou faciale. L'association à une douleur à type de brûlure aiguë dans le territoire de l'éruption cutanée est très évocatrice.

Chez l'immunodéprimé, l'éruption peut prendre un aspect ulcéro-hémorragique, être multimétamérique ou généralisée, avec un risque d'atteinte viscérale (pulmonaire, hépatique, encéphalique).

Chez les patients VIH, le zona est plus volontiers multimétamérique, impétiginisé, douloureux, nécrotique (photo 2) et a une plus longue durée d'évolution.

Le zona peut se compliquer de douleurs post-zostériennes, à type de brûlures, principalement observées chez le sujet âgé, qui correspondent à des douleurs neuropathiques de désafférentation.

Les complications oculaires du zona ophtalmique peuvent conduire à une cécité ; elles nécessitent un avis spécialisé.

Des cicatrices chéloïdes post-zostériennes sont possibles sur peau noire.

Photo 2. Zona thoracique ulcéro-nécrotique en voie de guérison chez un patient VIH
(Gentiane Monsel, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)

4. Diagnostic

Le diagnostic positif est avant tout clinique, reposant sur l'anamnèse et les caractéristiques de l'éruption. En cas de doute, un prélèvement du liquide de vésicule peut être réalisé pour une PCR (Polymerase Chain Reaction) ou à défaut une culture à la recherche du virus.

5. Traitement

5.1. Varicelle

En cas de fièvre, il faut utiliser du paracétamol. L'acide salicylique et les anti-inflammatoires non stéroidiens sont contre-indiqués (risque de syndrome de Reye et de fasciite nécrosante respectivement).

Sur le plan local, on recommande une douche ou un bain quotidien avec un savon. L'utilisation de pommades, crèmes, gel, talc doit être évitée. Des ongles propres et courts limitent les lésions de grattage et la surinfection. En cas de prurit, on peut proposer des antihistaminiques sédatifs de type hydroxyzine.

En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie anti-staphylococcique et antistreptococcique doit être prescrite.

L'aciclovir intra-veineux à la dose de 10 à 15 mg/kg/8 h pendant 7 à 10 jours est recommandé dans certaines situations : varicelle de l'immunodéprimé, varicelle grave (pneumopathie) du sujet non immunodéprimé, varicelle de la femme enceinte survenant dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement (voir le chapitre « Antirétroviraux »).

5.2. Zona

Le traitement local est le même que celui de la varicelle.

Le traitement des douleurs repose à la phase aiguë sur des antalgiques de palier II (paracétamol-codéine). Les algies chroniques post-zostériennes relèvent du traitement des douleurs neurogènes (nécrose nerveuse) avec utilisation d'amitriptyline, de carbamazépine, de clonazépam, de gabapentine.

Chez les sujets immunocompétents atteints d'un zona d'intensité modérée, il est inutile de prescrire un antiviral. Un traitement antiviral par valaciclovir (1 000 mg x 3/jour) *per os* pendant 7 jours peut être prescrit chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans, en prévention des douleurs post-zostériennes, en cas de douleurs intenses à la phase aiguë, de zona étendu ou en cas de zona ophtalmique.

Le traitement antiviral doit être prescrit le plus précocement possible (dans les 72h suivant le début de l'éruption).

Chez le patient immunodéprimé, l'aciclovir intraveineux est recommandé à la dose de 10 mg/kg/8 h ; le valaciclovir peut également être prescrit, en cas d'impossibilité de voie veineuse.

6. Prévention

Elle repose sur l'éviction scolaire jusqu'à ce que les croûtes soient formées pour la varicelle. Pour les patients immunodéprimés, il faut proscrire les contacts avec un varicelleux.

Une vaccination contre la varicelle est possible. Ses indications varient selon les pays et la disponibilité du vaccin. A titre d'exmple, en France, la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants n'est pas recommandée. Cependant elle peut être recommandée dans certaines situations : adolescents à partir de 12 ans et femme en âge de procréer n'ayant pas eu la varicelle, sujets non immuns au contact de personnes immunodéprimées, personnels de santé.

Le vaccin contre le zona est un vaccin vivant atténué, ayant fait la preuve de son efficacité pour réduire le poids de la maladie. Il est recommandé depuis 2014 en France pour les sujets âgés de 65 à 74 ans (voir le chapitre « Vaccinations... »).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Atlas DoiA. Dermis de photographies :

http://www.dermis.net/dermisroot/fr/11116/diagnose.htm

http://www.dermis.net/dermisroot/fr/11400/diagnose.htm

Infections par le CMV et l'EBV

Le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein Barr (EBV) appartiennent à la famille des *Herpesviridæ*, pourvus d'un ADN bicaténaire linéaire, avec une capacité de latence après la phase d'infection primaire. La pathogénicité de ces virus est surtout liée au rôle essentiel que joue l'immunité cellulaire dans la réplication virale : quand celle-ci est déficiente, le risque de réactivations virales graves et récurrentes est très élevé.

1. Épidémiologie

1.1. Infection à CMV

L'infection par le CMV est ubiquitaire, avec une prévalence de l'ordre de 100 % dans le sous-continent africain et des disparités liées aux conditions socio-économiques (prévalence inversement proportionnelle au niveau économique).

L'homme est le seul réservoir du virus, la transmission est donc uniquement interhumaine. La transmission se fait le plus souvent par voie respiratoire (gouttelettes de salive) mais aussi par voie sexuelle, par l'urine ou le lait maternel. Le risque de transmission du virus de la femme enceinte au fœtus est de l'ordre de 40 %, le plus souvent par voie hématogène transplacentaire. Le CMV peut aussi se transmettre lors de la greffe d'organes solides et beaucoup moins souvent par transfusion à cause de l'utilisation de plus en plus fréquente de concentrés globulaires déleucocytés (voir le chapitre « Transmission des infections »).

Environ 20 % de la population infectée excrète du virus de façon continue ou intermittente, sans avoir de manifestation clinique.

1.2. infection à EBV

Tout comme celle du CMV, la séroprévalence de l'EBV est corrélée au niveau socio-économique de la population, soit quasiment de 100 % dans le continent africain. Environ 20 à 25 % des personnes infectées excrètent le virus de façon asymptomatique. La transmission s'effectue principalement par voie salivaire, exceptionnellement par voie sanguine ou sexuelle.

La primo-infection intervient le plus souvent lors de la petite enfance (50 % des moins de 5 ans ayant des anticorps), puis un pic de contamination s'observe à l'adolescence et chez l'adulte jeune.

2. Physiopathologie

Les deux virus présentent des caractéristiques physiopathologiques communes. Leur cycle viral se partage en trois phases :

- la phase de primo-infection, pouvant être inapparente ou symptomatique. À cette phase, la dissémination de ces deux virus s'effectue par voie hématogène ;
- la phase de latence (ou persistance), au cours de laquelle l'expression du génome viral se limite à quelques gènes de latence. L'ADN viral ne se réplique pas et la persistance s'effectue dans les macrophages et les cellules mononucléées circulantes (monocytes) pour le CMV, dans les lymphocytes B mémoires et certaines cellules épithéliales pour l'EBV ;
- la phase de récurrence, de fréquence variable. L'expression clinique est entièrement liée au statut immunitaire de la personne infectée. En effet, la gravité des récurrences du CMV (atteintes tissulaires) et de l'EBV (processus lymphoprolifératifs) est conditionnée à l'existence d'un déficit de l'immunité cellulaire T, par exemple une infection par le VIH, une transplantation ou une corticothérapie. En l'absence d'immunodépression, les récurrences du CMV et de l'EBV sont toujours asymptomatiques.

3. Clinique

3.1. Chez l'immunocompétent

La **primo-infection à CMV** est le plus souvent asymptomatique. Les formes symptomatiques présentent les caractéristiques suivantes :

- fièvre isolée avec ou sans syndrome mononucléosique clinique (asthénie, myalgies, adénopathies, rarement angine, pharyngite) et biologique (hyperlymphocytose à gros lymphocytes hyperbasophiles, thrombopénie, neutropénie) ;
- hépatite cytolytique peu cholestatique ;
- avec une fréquence moins grande : complications de la primo-infection telles qu'une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain-Barré, une arthrite, une myocardite ou une péricardite, une pneumopathie interstitielle, une colite ulcéreuse, une anémie hémolytique, ou encore un syndrome d'activation macrophagique (comme avec tous les Herpesvirus).

Chez la femme enceinte, l'infection par le CMV (surtout la primo-infection) entraîne un fort risque d'embryo-fœtopathie chez l'enfant. Le nouveau-né présente un syndrome infectieux polyviscéral avec une microcéphalie, une surdité et des calcifications intracrâniennes (voir le chapitre « Infections néonatales »).

La **primo-infection à EBV** a, elle, une présentation clinique très classique quand elle est symptomatique et prend le nom de mononucléose infectieuse (MNI), associant :

- une fièvre avec asthénie, angine classiquement pseudo-membraneuse, pétéchies du palais et œdème de la luette (photo 1) à différencier dans les formes sévères de l'angine de la diphtérie ;
- une splénomégalie (50 % des cas) ;
- des adénopathies disséminées, prédominant au niveau cervical ;
- un exanthème maculeux ou maculo-papuleux spontané du tronc et de la racine des membres (5 à 10 % des cas) ou provoqué par la prise d'amino-pénicilline ;
- le tout associé à un syndrome mononucléosique biologique.

Photo 1. Angine pseudo-membraneuse avec purpura du palais due à EBV

La **MNI** guérit en 3 semaines, laissant la place à une asthénie qui peut durer plusieurs mois.

Moins fréquemment, une primo-infection à **EBV** peut se manifester par :

- une hépatite cytolytique ;
- des anomalies hématologiques (anémie auto-immune, thrombopénie, syndrome d'activation macrophagique) ;
- la présence d'une cryoglobulinémie ;
- une rupture de rate, rare mais classique.

Encore plus rarement, il peut être retrouvé :
- une péricardite ou une myocardite ;
- une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain-Barré, une encéphalite, une paralysie faciale, une méningite lymphocytaire.

Deux entités cliniques sont particulières aux pays tropicaux : le lymphome de Burkitt et le cancer du naso-pharynx, tumeurs pour lesquelles le rôle oncogène de l'EBV est maintenant bien documenté (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers »).

3.1.1. Le lymphome de Burkitt (LB)

Ce lymphome à cellules B touche principalement les enfants entre 2 et 14 ans vivant dans les pays d'Afrique intertropicale mais aussi dans certaines îles du Pacifique (Nouvelle-Guinée) et il est plus fréquent en zones de forêts. La zone d'endémie africaine est située entre 10-15° de latitude Nord et Sud, à une altitude inférieure à 1 500 mètres et à une température moyenne supérieure à 16 °C (« ceinture » du LB). Les pays les plus touchés sont l'Ouganda (incidence : 13/100 000) et le Nigeria (incidence 15/100 000 enfants de 5 à 9 ans).

Le rôle de l'EBV a été affirmé du fait de son pouvoir transformant des lymphocytes B, de la présence de son génome dans les cellules cancéreuses et de la corrélation entre le LB et la positivité de la sérologie EBV. Le paludisme aurait un rôle adjuvant par le biais de la stimulation polyclonale B et l'immunosuppression des lymphocytes T. Le LB est l'un des principaux cancers observés au cours de l'infection par le VIH.

Les localisations maxillo-faciales sont les plus fréquemment retrouvées (80 % des cas), avec des tumeurs délabrantes (atteintes orbitaires, chute des dents) mais peu douloureuses (photo 2). Les formes bilatérales sont fréquentes. La croissance du LB est extrêmement rapide. Les autres localisations, de plus mauvais pronostic, peuvent être abdominales, neuro-méningées, voire thyroïdiennes, spléniques ou osseuses, ces dernières restant exceptionnelles au cours du LB endémique.

Photo 2. Lymphome de Burkitt maxillaire
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)

Le traitement repose avant tout sur la chimiothérapie. Le LB est très sensible au cyclophosphamide en monothérapie. Les rechutes sont fréquentes mais chimiosensibles. La polychimiothérapie et la chirurgie sont moins utilisées.

La seule prévention est la réduction du paludisme, cofacteur expliquant partiellement la répartition du LB.

3.1.2. Le cancer du nasopharynx

Il touche plutôt les adolescents après 15 ans et les adultes jusqu'à 25 ans puis après 40 ans, chez lesquels l'implication de facteurs génétiques et environnementaux s'ajoute à celle de l'EBV dans le processus de carcinogènèse.

Il existe des zones à haut risque comme la Chine du Sud (prévalence de 12 à 26/100 00) et l'Asie du Sud-Est (population d'origine cantonaise de la Malaisie et de la Thaïlande) et à risque moyen (pourtour sud de la Méditerranée, Afrique de l'Est).

Le risque co-carcinogène des nitrosamines du poisson fumé est évoqué.

Il se manifeste souvent initialement par des adénopathies cervicales ou des signes d'envahissement locorégional (otalgies, obstruction nasale, atteinte des paires crâniennes). Ce type de tumeur entraîne des métastases osseuses et pulmonaires.

Le traitement, reposant avant tout sur la radiothérapie, est rarement accessible aux populations démunies des pays tropicaux.

3.2. Chez l'immunodéprimé

C'est l'immunodépression cellulaire T qui fait toute la gravité de l'expression clinique des récurrences à CMV ou EBV.

3.2.1. Le CMV

- **Infection par le VIH :** des récurrences à CMV constituant la maladie à CMV avec atteintes tissulaires sont possibles chez les patients ayant un taux de lymphocytes $CD4^+ < 50\ mm^3$:
  - rétinite à CMV (anomalies spécifiques au fond d'œil) ;
  - atteintes digestives (colite, œsophagite, cholangite) ;
  - atteintes pulmonaires (pneumopathie interstitielle), cardiaques (myocardite), neurologiques (encéphalite, myélite, polyradiculonévrite), beaucoup plus rares (voir le chapitre « Infection par le VIH et Sida »).
- **Greffe d'organes et de mœlle :** la maladie à CMV peut survenir quand le patient CMV-négatif reçoit un organe ou une moelle CMV-positif ou par réactivation du virus latent chez le receveur. L'expression clinique de l'infection par le CMV peut aller de la symptomatologie d'une primo-infection à l'atteinte tissulaire majeure dont, en particulier, la pneumopathie interstitielle. La maladie à CMV favorise le rejet du greffon et les surinfections bactériennes ou fongiques.

3.2.2. L'EBV

- **Infection par le VIH :** l'EBV est associé aux lymphomes fréquemment de haut grade de malignité (lymphomes non hodgkiniens de localisation ganglionnaire, cérébrale…). Il est aussi responsable de la leucoplasie chevelue de la langue qui régresse totalement sous antirétroviraux.
- **Greffes d'organes :** l'EBV favorise l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs.

4. Diagnostic (tableau 1)

Tableau 1. Méthodes diagnostiques biologiques

	Biologie	Sérologies	Quantification virale	Histologie
Infections à CMV	- Syndrome mono-nucléosique - Neutropénie - Thrombopénie - Cytolyse hépatique	- Séroconversion ou réactivation : IgM - Infection ancienne : IgG - Datation de l'infection : test d'avidité des IgG - Isolement viral avec recherche de l'effet cytopathogène et mise en culture (10-21 jours)	- PCR (polymerase chain reaction) temps réel sur sang total, urines, liquide céphalo-rachidien (LCR), etc	Inclusions à CMV sur tissus de biopsies, confirmation avec immunohistochimie
Infections à EBV	Idem CMV	- Infection aiguë : IgM antiVCA - Infection chronique : IgG antiVCA + Ig G antiEBNA - MNI-test : recherche d'IgM (Se = 50-85 %)	PCR en temps réel sur sang total	Hybridation ARN *in situ* pour recherche d'EBER (Epstein Barr Early RNA) sur tissu lymphomateux

5. Traitement. Évolution (tableau 2)

5.1. Traitement curatif (voir le chapitre « Antirétroviraux »)

5.1.1. Infection à CMV

- Il n'y a pas lieu de traiter la primo-infection à CMV chez l'immunocompétent, même chez la femme enceinte où la mise en place d'un traitement antiviral n'a pas montré de bénéfice pour le nouveau-né.
- Le traitement antiviral reste en revanche recommandé chez les patients immunodéprimés présentant une maladie à CMV.

Tableau 2. Traitement curatif des infections à CMV			
Nom	**Posologie**	**Effets secondaires**	**Surveillance**
Ganciclovir (Cymévan®) 1re intention	5 mg/kg/12 h IV 30-60 min 14-21 j (adaptation à la fonction rénale ++)	Leuconeutropénie +++, thrombopénie, anémie	NFS +++, créatininémie
Valganciclovir (Rovalcyte®) - 1re intention si rétinite ou forme clinique peu grave sans trouble de l'absorption - Relais forme IV	900 mg/12 h PO 14-21 j	Idem ganciclovir	Idem ganciclovir
Foscarnet (Foscavir®) - 2e intention, surtout si neutropénie - à utiliser si suspicion de résistance au ganciclovir	90 mg/kg/12 h IV 60-90 min (réhydratation), 14-21 j	Insuffisance rénale par tubulopathie, troubles du métabolisme phosphocalcique, syndrome œdémateux, ulcérations génitales, troubles digestifs	Créatininémie, kaliémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie, NFS
Cidofovir (Vistide®) - uniquement si rétinite et autres traitements contre-indiqués	5 mg/kg/sem IV 60 min (réhydratation)	Insuffisance rénale par tubulopathie proximale (hydratation et Probénécid®). Uvéite antérieure	Créatininémie (adaptation à la fonction rénale), protéinurie, glycosurie

5.1.2. Infection à EBV

Le traitement est essentiellement symptomatique pour la mononucléose infectieuse (repos au lit), avec adjonction d'une corticothérapie courte à la dose d'1 mg/kg/j en cas de dysphagie très importante ou de complications hématologiques (anémie hémolytique).

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique de l'EBV dans les pathologies tumorales liées à l'EBV, le traitement étant celui de la pathologie (souvent chimiothérapie).

5.2. Traitement préventif

5.2.1. Infection à CMV

Le traitement préventif n'a lieu d'être que chez les patients immunodéprimés et les femmes enceintes. Il n'existe pas de vaccin ni d'immunoglobulines anti-CMV.

- Patients infectés par le VIH :
  - prophylaxie primaire : elle n'est pas justifiée de façon systématique, sauf si la surveillance de la PCR CMV effectuée tous les 3 mois chez un patient avec un taux de CD4 < 100/mm^3 se positive. Dans ce cas, traitement dit « préemptif » en posologie d'attaque ;
  - prophylaxie secondaire : elle est proposée à mi-dose du même traitement (5 mg/kg/j IV pour le ganciclovir, 120 mg/kg/j IV pour le foscarnet, 5 mg/kg toutes les deux semaines pour le cidofovir, 2 comprimés à 450 mg en une prise pour le valganciclovir) tant que dure l'immunodépression.
- Patients immunodéprimés autres que VIH :
  - prophylaxie primaire : dans le contexte de la transplantation d'organes, fournir un greffon de donneur séronégatif à un receveur CMV négatif (idem pour les transfusions sanguines, associé à une déleucocytation des culots globulaires) ;
  - prophylaxie secondaire : mêmes règles que dans le contexte du VIH ;

- traitement préemptif : instaurer un traitement d'attaque chez tout patient transplanté de moelle ou d'organe présentant une PCR CMV positive au cours du suivi systématique.

• Femmes enceintes : du fait de la gravité des primo-infections à CMV chez la femme enceinte et de l'inefficacité des traitements dans la prévention de transmission à l'enfant, la prévention de l'infection par le CMV repose sur l'observance de règles d'hygiène, sur le contrôle du statut sérologique des femmes débutant un travail en crèche ou en collectivité (et discuter l'éviction en cas de négativité) et de la contre-indication de transfusions non CMV négatives (voir le chapitre « Infection et grossesse »).

5.2.2. Infection à EBV

Il n'existe ni vaccin ni immunoglobulines anti-EBV.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children

https://lymphoma.org/wp-content/uploads/2021/12/LRF-Burkitt-Lymphoma_Factsheet.pdf

.

Poxviroses

Les Poxviridae constituent une famille de grands virus à ADN à développement intra-cytoplasmique et à tropisme épithélial responsables d'éruptions pustuleuses.

Il s'agit pour la plupart de zoonoses : l'enquête sur le lieu d'exposition et l'espèce animale source de l'infection constituent une étape clé du diagnostic. La variole, strictement interhumaine, déclarée éradiquée par l'OMS en 1980, constitue l'une des exceptions les plus marquantes à cette règle.

Au sein de cette famille, les genres connus pour être pathogènes chez l'être humain sont les orthopoxvirus, les parapoxvirus, les molluscipoxvirus et les yatapoxvirus (tableau 1).

Tableau 1. Principales poxviroses touchant l'homme

Genre	Espèce	Distribution géographique	Hôte	Réservoir
Orthopoxvirus	Variole Monkeypox Cowpox Vaccine	Eradiquée Afrique (USA) Eurasie Mondiale	Homme Homme, primates Homme, bovins, félins Homme, bovins	Homme Ecureuils, rongeurs Rongeurs Rongeurs
Parapoxvirus	Virus de l'Orf Pseudocowpox virus	Mondiale Mondiale	Homme, ovins, caprins Homme, bovins	Inconnu Inconnu
Molluscipox virus	Molluscum contagiosum	Mondiale	Homme	Non
Yatapoxvirus	Tanapoxvirus	Afrique	Homme	Rongeurs ? Moustiques ?

Les virus les plus fréquemment responsables d'infections humaines en zone tropicale sont : le virus monkeypox, le virus de l'Orf, les virus responsables du molluscum contagiosum et les tanapoxvirus.

1. Monkeypox

1.1. Épidémiologie

Répartition : la République Démocratique du Congo (RDC) est le pays le plus touché par les infections humaines à virus monkeypox (VMP). Le premier cas y a été décrit en 1970, puis des infections sporadiques, plutôt rares, ont régulièrement été observées, concernant en premier lieu des enfants non vaccinés par la variole, ayant des activités de chasse en forêt. Deux épidémies ont frappé la RDC, en 1996-1997 et 2001-2004. La comparaison des données de surveillance en RDC à partir des années 1980 et entre 2006 et 2007 suggère une augmentation de 20 fois de l'incidence du monkeypox humain. L'Afrique Centrale, l'Afrique de l'Ouest et plus récemment le Soudan, sont concernés par des cas humains de monkeypox, le plus souvent isolés. Une épidémie a également été décrite en 2003 aux Etats-Unis, suite à l'importation depuis la RDC de rongeurs ayant contaminé des chiens de prairie vendus dans des animaleries.

Plus récemment, d'autres cas d'importation ont été rapportés, un cas en Israël en 2018 et un cas en 2019 à Singapour ; le Royaume-Uni (RU) a notifié deux cas séparés en 2018 et trois (d'une seule famille) en 2021, avec pour tous des antécédents récents de voyage au Nigeria. La RDC est toujours le siège de nombreuses épidémies.

Transmission : le monkeypox peut toucher de nombreuses espèces animales. Les réservoirs de virus sont des petits mammifères (rongeurs). Les primates et antilopes, infectés sporadiquement, jouent un rôle de réservoir secondaire et d'amplification. La transmission du virus se fait par contact direct d'animaux infectés (par morsure,

et contact avec des lésions cutanées lors de leur manipulation). Des épidémies humaines sont possibles, avec un taux d'attaque secondaire de 7,5 à 9 %. La transmission d'humain à humain résulte d'un contact étroit avec les excrétions des voies respiratoires infectées, avec les lésions de la peau d'une personne infectée ou avec des objets contaminés récemment.

Agent responsable : le VMP est un virus à ADN de la famille de la famille des *Poxviridae*, du genre *Orthopoxvirus*, proche de la variole (identité génétique et sérologique de 90 %).

Terrain : les infections à VMP concernent en premier lieu les enfants (contact avec le réservoir de virus lors d'activités de chasse, absence de vaccination variolique). Elles sont plus graves chez les sujets non vaccinés contre la variole ; l'immunité protectrice vis-à-vis du VMP était de 85 %. Toutefois, dans les épidémies les plus récentes, les antécédents (lointains) de vaccination ne semblaient pas jouer de rôle dans la gravité des infections à VMP.

Mortalité : elle est très variable en fonction des épidémies et de l'accès aux soins : nulle dans l'épidémie américaine, elle va de 1,5 à 17 % pour les épidémies survenues en RDC.

1.2. Physiopathologie

Le VMP est, comme tous les poxvirus, un grand virus à ADN enveloppé. La membrane externe est riche en protéines, rendant inefficaces les solvants organiques. La nucléocapside est le siège de nombreuses activités enzymatiques, permettant au virus de se développer dans le cytoplasme de l'hôte. Le cycle de réplication entraîne un effet cytopathogène qui se caractérise par un arrondissement des cellules, des fusions cellulaires et des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques caractéristiques.

1.3. Clinique

Après une incubation de 4 à 24 jours (intervalle s'écoulant entre l'infection et l'apparition des symptômes), l'infection à VMP débute par une fièvre (38,5-40,5°C), d'intenses céphalées, des myalgies, des douleurs dorsales, une grande asthénie durant 2 jours environ. Les adénopathies cervicales (sous-mandibulaires, cervicales et sublinguales) sont fréquentes, le plus souvent volumineuses, pouvant deformer le bas du visage (outre la moindre transmission interhumaine et la moindre létalité, il s'agit de la principale différence clinique avec la variole).

Une toux et une diarrhée sont également possibles. Puis se développe une éruption varioliforme typique, d'abord maculeuse, puis papuleuse avec apparition de vésiculo-pustules nécrotiques aboutissant à des croûtes responsables de séquelles cicatricielles (photo 1). Les lésions peuvent être observées sur les paumes et la plante des pieds.

Les principales complications sont la surinfection de lésions cutanées, les atteintes respiratoires, digestives, ophtalmologiques (kératite) et neurologiques (encéphalite, rare).

La durée de l'infection à VMP est de 2 à 4 semaines.

Photo 1. Monkeypox, enfant Africain

1.4. Diagnostic

Il est avant tout clinique : données épidémiologiques, fièvre, éruption varioliforme généralisée, fréquence des adénopathies cervicales. Il est plus difficile chez le sujet vacciné contre la variole, l'éruption étant beaucoup moins typique.

Les cas d'orthopoxvirose simienne sont confirmés sur la base de l'isolement du virus ou de la détection du virus par réaction en chaîne par polymérase (PCR) à partir d'un spécimen clinique (biopsie de la peau ou écouvillons).

1.5. Traitement

Le cidofovir intra-veineux a montré son intérêt dans le traitement des formes graves d'infections à VMP. Mais du fait de son coût et de sa néphrotoxicité, il est peu adapté au traitement de masse en cas d'épidémie. Ainsi, le traitement des infections à VMP est essentiellement symptomatique : réhydratation, prévention et traitement des surinfections cutanées notamment. L'isolement est nécessaire afin d'éviter la survenue de cas secondaires. La transmission interhumaine étant considérée comme faible, la vaccination anti-variolique des sujets contacts n'est pas recommandée dans les régions concernées.

1.6. Prévention

La transmission interhumaine étant considérée comme faible, la vaccination anti-variolique des sujets contacts n'est pas recommandée dans les régions concernées.

2. Nodule de l'Orf

2.1. Épidémiologie

Répartition : ubiquitaire.

Transmission : accidentelle, par contact avec des ovins (agneaux+++) contaminés notamment au printemps (agneaux non immunisés, porteurs de lésions cutanées).

Agent responsable : virus de l'Orf, de genre *Parapoxvirus* appartenant à la famille des *Poxviridae*.

Terrain : adultes en contact étroit avec les ovins (affection à caractère professionnel : éleveurs, vétérinaires, personnels des abattoirs, bouchers).

Mortalité : nulle.

2.2. Physiopathologie

Le virus de l'Orf est un grand virus à ADN enveloppé. Comme pour les autres poxvirus, la nucléocapside est le siège de nombreuses activités enzymatiques permettant au virus de se développer dans le cytoplasme de l'hôte. Le cycle de réplication entraîne un effet cytopathogène qui se caractérise par un arrondissement des cellules, des fusions cellulaires et des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques caractéristiques.

2.3. Clinique

Après une incubation de 5 à 7 jours, apparaissent une à 5 papules rouges ou bleutées, localisées le plus souvent aux doigts des mains ou aux avant-bras, plus rarement au visage. Celles-ci augmentent progressivement de taille jusqu'à 2-3 cm, puis l'évolution se fait vers une lésion pustuleuse, hémorragique, puis crouteuse, avec un pourtour violacé ou blanchâtre. La cicatrisation est obtenue en 3 à 6 semaines sans cicatrice. Des formes atypiques ou géantes sont possibles chez l'immunodéprimé (photo 2).

Photo 2. Nodule de l'Orf

2.4. Diagnostic

Il est essentiellement clinique : notion de contact avec un animal infecté, lésion caractéristique. Le diagnostic différentiel principal est le nodule du trayeur, lié au pseudocowpoxvirus, acquis au contact de bovins malades. L'examen du contenu d'une croûte en microscopie électronique permet, si elle est disponible, de confirmer le diagnostic. Les cas d'Orf sont confirmés sur la base de l'isolement du virus ou de la détection du virus par réaction en chaîne par polymérase (PCR) à partir d'un spécimen clinique (biopsie de la peau ou écouvillons).

2.5. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique facilement accessible. Le traitement repose sur la prévention des surinfections cutanées. Le traitement est symptomatique et permet principalement d'éviter les surinfections bactériennes.

2.6. Prévention

La prévention repose sur la vaccination des ovins. L'infection n'est que partiellement immunisante chez l'homme, des recontaminations étant possibles.

3. *Molluscum contagiosum*

3.1. Épidémiologie

Répartition : elle est ubiquitaire, la prévalence est plus élevée en zone tropicale.

Transmission : le réservoir est quasi exclusivement humain. La transmission est soit interhumaine directe au contact des lésions (transmission cutanée ou par voie sexuelle), soit indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés. La présence d'une plaie peut favoriser la transmission du virus, mais celle-ci peut également survenir sur une peau apparemment saine. L'auto-inoculation du virus est possible.

Agent responsable : le virus du *molluscum contagiosum* (MCV) est un volumineux virus à ADN de genre *Molluscipoxvirus* de la famille des *Poxviridae*.

Terrain : le *molluscum contagiosum* concerne principalement les enfants et les jeunes adultes. L'infection est plus fréquente chez les sujets atteints de dermatite atopique ou traités par dermocorticoïdes. Des formes profuses sont décrites chez les sujets immunodéprimés, notamment infectés par le VIH.

Mortalité : nulle.

3.2. Physiopathologie

Le MCV est responsable de tumeurs épidermiques dans lesquelles la réplication virale est limitée au cytoplasme des kératinocytes. La réaction inflammatoire autour des lésions est limitée. L'immunodépression à médiation cellulaire favorise la persistance du MCV.

3.3. Clinique

Après une période d'incubation allant de 2 semaines à 6 mois (1 mois en moyenne), l'éruption cutanée se présente sous la forme de petites vésicules perlées, brillantes, ombiliquées, de 1 à 5 mm de diamètre, plus rarement centimétriques (photo 3). La pression de leur centre fait sourdre une matière blanchâtre caractéristique. Les lésions sont multiples (une vingtaine), leur topographie dépend du mode d'inoculation (prédominant au tronc, aux membres inférieurs et au visage chez l'enfant ; ano-génitale en cas de transmission sexuelle).

Photo 3. *Molluscum contagiosum* d'un adulte immunocompétent
(F. Simon, HIA Laveran, Marseille - France)

Des formes profuses sont possibles. Chez l'immunodéprimé, les lésions sont volontiers florides à pseudotumorales, persistantes et diffuses, avec atteinte de la face (photo 4).

Photo 4. *Molluscum contagiosum* d'une fillette infectée par VIH
(F. Simon, HIA Laveran, Marseille)

Le *molluscum contagiosum* guérit en 2 à 3 mois chez l'immunocompétent, mais peut persister 3 à 5 ans chez l'immunodéprimé.

3.4. Diagnostic

Il est essentiellement clinique. Dans les cas difficiles, l'examen microscopique du matériel blanchâtre contenu dans les papules montre les inclusions caractéristiques. Les principaux diagnostics différentiels sont les atteintes cutanées dues à la bilharziose chez l'enfant, à la talaromycose, à la cryptococcose et à l'histoplasmose chez l'immunodéprimé. Les cas de MCV sont confirmés sur la base de la détection du virus par PCR à partir d'un spécimen clinique (écouvillons).

3.5. Traitement

Le traitement, pas toujours nécessaire, fait appel au curetage et à l'application d'azote liquide. Chez l'immunodéprimé, les *molluscum contagiosum* peuvent être réfractaires au traitement. Afin de prévenir la transmission, les sujets atteints doivent éviter de partager leur linge de toilette jusqu'à la disparition des lésions.

4. Tanapoxvirus

4.1. Épidémiologie

Répartition : les infections humaines à tanapoxvirus sont rares, décrites en Afrique Centrale (Kenya, Congo, Tanzanie notamment). Des épidémies sont possibles.

Transmission : les primates constitueraient le réservoir de virus, la transmission serait assurée par un moustique vecteur (hypothèse corroborée par des épidémies de tanapoxvirus après de fortes pluies).

Agent responsable : le tanapoxvirus est un virus à ADN de la famille des *Poxviridae* de genre *Yatapoxvirus*.

Terrain : tous les groupes d'âge peuvent être touchés. L'infection confère une immunité protectrice. La vaccination anti-variolique ne prévient pas l'infection.

Mortalité : nulle.

4.2. Physiopathologie

Le tanapoxvirus est un grand virus à ADN enveloppé. Comme pour les autres poxvirus, la nucléocapside est le siège de nombreuses activités enzymatiques, permettant au virus de se développer dans le cytoplasme de l'hôte. Le cycle de réplication entraîne un effet cytopathogène qui se caractérise par un arrondissement des cellules, des fusions cellulaires et des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques caractéristiques.

4.3. Clinique

L'infection à tanapoxvirus est caractérisée par une fièvre de courte durée, suivie de l'apparition de quelques lésions cutanées (1 à 2, rarement jusqu'à 10) prurigineuses et indurées prédominant aux extrémités. Les papules deviennent nécrotiques, persistent plusieurs semaines et disparaissent en laissant une cicatrice. Une lymphadénopathie est fréquente.

4.4. Diagnostic

Il est épidémiologique et clinique : fièvre peu élevée, éruption varioliforme faite de quelques lésions prédominant aux extrémités. La détection de l'ADN du tanapoxvirus dans les lésions cutanées est possible.

4.5. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique. La prévention de la surinfection cutanée est nécessaire.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://emedicine.medscape.com/article/226239-overview

https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/centres-nationaux-de-reference-pour-la-lutte-contre-les-maladies-transmissibles

Monkeypox OMS

https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs161/fr/

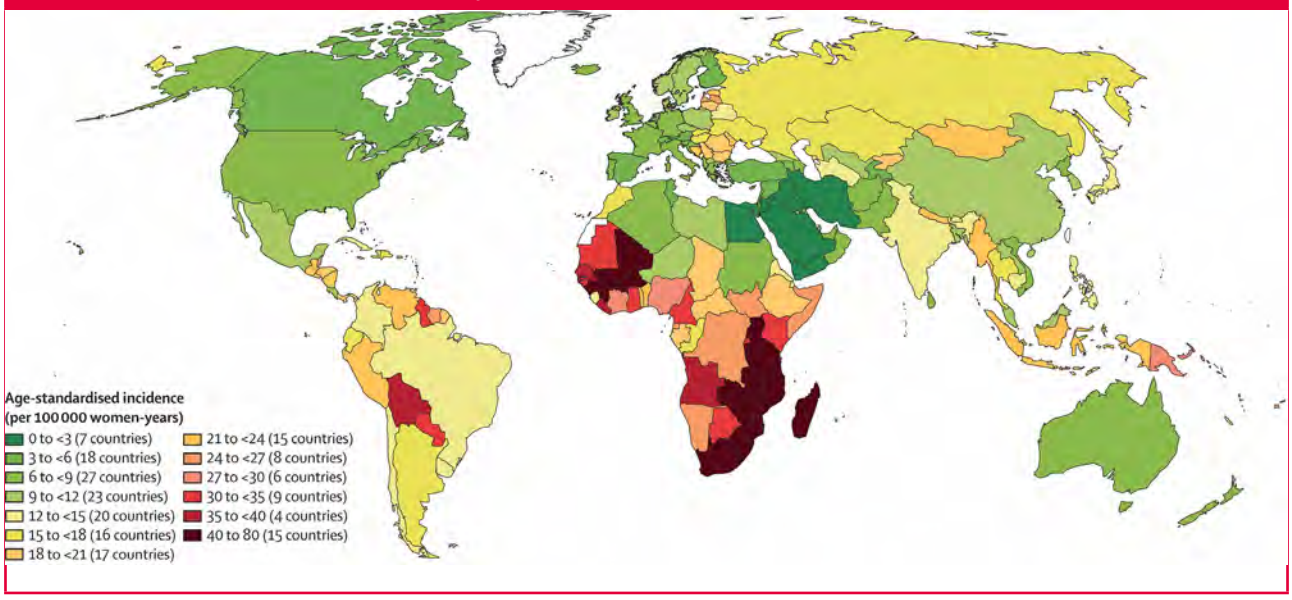
Infections par les papillomavirus (HPV)

Les papillomavirus humains (HPV) sont responsables de lésions cutanéo-muqueuses très fréquentes. Les condylomes sont des infections sexuellement transmissibles (IST). Parmi plus de 100 sous-types dont 13 d'entre eux ont un pouvoir oncogène, certains (16, 18) favorisent la survenue de cancers, en particulier du col de l'utérus (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers »). La vaccination contre les HPV est encore peu répandue dans les pays à ressources limitées.

1. Épidémiologie

- Le réservoir est uniquement humain. Les hommes et les femmes ayant des lésions ou étant des porteurs latents sont contaminants au moment des réactivations du virus.
- La transmission se fait de façon verticale (mère-enfant), par contact direct non sexuel entre humains, par le sol ou des objets contaminés et surtout par voie hétéro- ou homosexuelle. La plupart des personnes sont contaminées au début de leur vie sexuelle. La probabilité de transmission d'HPV 16 est de 0,6 par rapport sexuel. Les atteintes vénériennes dues aux HPV représentent la principale cause d'IST (voir le chapitre « Épidémiologie des IST »). Les verrues se transmettent entre humains ou par auto-inoculation d'un point à un autre du corps.
- L'immunodépression (VIH) favorise les lésions multiples, volumineuses et extensives. Les lésions dues aux HPV favorisent l'acquisition du VIH et elles sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH et se développent plus rapidement, justifiant un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus (CCU) et du cancer de l'anus sur ce terrain (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).
- Les HPV sont cosmopolites. La prévalence générale de l'infection est plus importante dans les pays à ressources limitées (15 %) qu'en Occident (10 %). En Guyane, la prévalence de l'HPV atteint 33% dans certaines régions, dont 23% de HPV à haut risque oncogène (HR) qui ont la caractéristique d'être très variés, le HPV-16 et le HPV-18 n'étant pas les plus fréquents. Les jeunes femmes sont surtout atteintes mais l'infection est souvent transitoire chez elles. Après 35 ans, environ 10 % des femmes conservent les HPV sous forme latente, 1 sur 20 faisant un CCU. Dans les pays à ressources limitées, l'infection du col est précoce chez les filles ; la prévalence des HPV diminue avec l'âge mais il existe souvent une courbe en U avec une réascension après 50 ans.
- Le risque de CCU augmente avec la durée d'infection par les HPV.
- Soixante-dix pour cent des CCU sont attribués aux HPV 16 et 18, 20 % aux autres types d'HPV.
- Quatre-vingt-six pour cent des 560 000 CCU répertoriés dans le monde chaque année surviennent dans les pays à ressources limitées. En 2012, quelque 270 000 femmes sont décédées d'un CCU soit 7,5% des tous les décès féminins par cancer ; 85% de ces décès sont survenus dans les pays à ressources limitées. Le cancer du col est le troisième cancer de la femme dans le monde mais le premier en Amérique latine, dans les Caraïbes et dans la plupart des pays d'Afrique Noire, d'Asie du Sud et de Mélanésie (figure 1) ; 6 à 7 % des femmes d'Amérique latine ont un risque de contracter un CCU durant leur vie. Les facteurs de risque du CCU sont les premiers rapports sexuels précoces, des partenaires sexuels multiples, le tabac, l'immunodépression.

Figure 1. Incidence du cancer du col utérin dans le monde en 2018
(Arbyn et al. Lancet Glob Health 2020)



2. Physiopathologie

- Les HPV infectent les kératinocytes et les cellules épithéliales, leur prolifération provoque des lésions bourgeonnantes (papillomes).
- Certains sérotypes, dont 16 et 18, sont capables d'induire des cancers : l'ADN des HPV dérégule les mécanismes de contrôle des gènes suppresseur du cancer. Une dysplasie et un cancer *in situ* précèdent le carcinome.

3. Clinique

3.1. Verrues vulgaires

- Il s'agit de papules kératosiques, bourgeonnantes, rugueuses, uniques ou multiples, parfois confluentes.
- Bénignes, elles régressant spontanément dans 2/3 des cas (photos 1 et 2).
- Elles siègent surtout aux mains, autour des ongles. Les verrues multiples de jambes sont fréquentes en milieu rural chez les enfants et les jeunes adultes, favorisées par les plaies traumatiques fréquentes à ce niveau.
- Les verrues planes, moins fréquentes, siègent surtout au niveau du dos des mains et du visage ; elles sont de couleur brune ou identique à celle de la peau voisine (photo 3).

Photo 1. Verrues vulgaires des doigts

Photo 2. Verrues profuses des doigts

Photo 3. Verrues planes
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)

3.2. Verrues plantaires

Elles sont uniques ou en petit nombre, hyperkératosiques, ponctuées de points noirs et douloureuses (myrmécie) ou forment des placards hyperkératosiques aux points de pression à différencier d'un cal plantaire de la marche nu pied ou du traumatisme des chaussures (photo 4).

Photo 4. Verrue plantaire

3.3. Condylomes acuminés

- Ces végétations vénériennes ou « crêtes de coq » touchent les organes génitaux, surtout le gland, le prépuce et la vulve ainsi que l'anus (photos 5, 6 et 7). Elles peuvent envahir l'urètre et le vagin (photo 8).
- Au niveau du col utérin, elles sont le plus souvent infracliniques, planes, révélées par la colposcopie et l'application d'une solution d'acide acétique qui blanchit la zone atteinte. Elles sont particulièrement florides au moment de la grossesse et au cours de l'infection par les VIH-SIDA, pouvant entraîner une gêne mécanique.

Photo 5. Condylome de la vulve

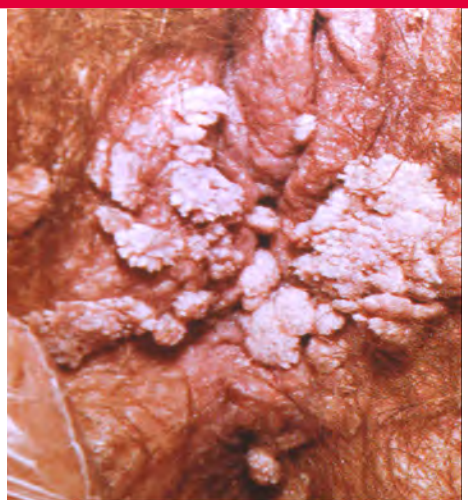
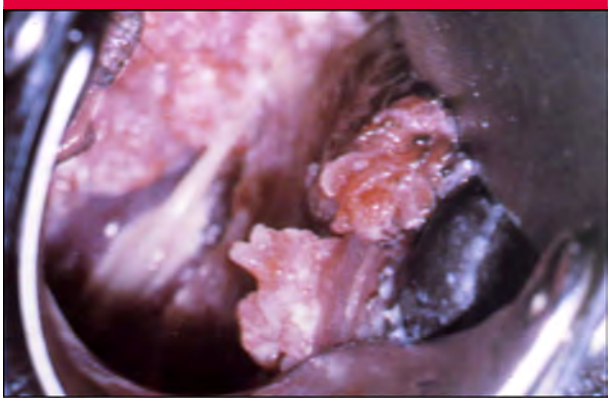


Photo 6. Condylome du gland et du prépuce

Photo 7. Condylome de l'anus

Photo 8. Condylomes vaginaux (SIDA)



La découverte de condylomes au niveau cutané doit en faire rechercher d'autres au niveau muqueux par un examen complet des organes génitaux, de la bouche et du canal anal.

3.4. Papillomatose laryngée

Elle touche surtout le nouveau-né contaminé au moment de l'accouchement par une mère porteuse de condylomes et parfois l'adulte. L'extension laryngo-trachéale peut entraîner une dyspnée.

3.5. Hyperplasie épithélioïde focale

Fréquente en Amérique latine, elle se manifeste par de multiples lésions papulo-nodulaires orales persistant des années, sans diffusion ni cancérisation.

3.6. Cancer du col utérin

L'infection persistante par HPV 16 et 18 induit une dysplasie évoluant vers un cancer *in situ*, intra épithélial, puis un CCU. Le taux de létalité du CCU est de 40 à 55 % en Amérique latine et en Asie du Sud et de 80 % en Afrique *versus* 20 % en Suisse. Le CCU peut être suspecté devant des saignements irréguliers, post coïtaux et une pesanteur pelvienne.

3.7. Autres cancers induits par des HPV

Environ 20 % des cancers de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de la cavité orale et de l'oropharynx sont dus à des HPV surtout aux types 16 et 18 ; 80 % des cancers de l'anus sont attribués aux HPV et 90 % des cancers du cou sont liés à une infection par HPV 16.

4. Diagnostic

- Le diagnostic des verrues et des condylomes est clinique. Une confusion est possible avec la tuberculose verruqueuse, la maladie de Bowen, des condylomes de syphilis secondaire, les molluscum contagiosum, la bilharziose cutanée et le granulome inguinal. L'anatomopathologie n'est utile qu'en cas de suspicion de lésion cancéreuse.
- Le diagnostic des dysplasies et du CCU se fait par le repérage des lésions suspectes (acide acétique, iode), le frottis cervical évaluant en cytologie (coloration de Papanicolaou) le degré de dysplasie et la biopsie en cas de suspicion de cancer. Cette stratégie de dépistage nécessite des cytologistes entraînés. La Haute Autorité de Santé française a actualisé ses recommandations en 2019. Ainsi, pour les femmes entre 25 et 29 ans, les modalités de dépistage antérieures sont maintenues : le test de dépistage est réalisé par un examen cytologique tous les 3 ans, après deux premiers tests réalisés à 1 an d'intervalle et dont les résultats sont normaux. Pour les femmes de 30 à 65 ans, le test HPV-HR remplace l'examen cytologique. Le test HPV-HR est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal. Un nouveau test est refait tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

- La découverte de condylomes vénériens fait rechercher chez le patient et ses partenaires sexuels une autre IST et pratiquer un test de dépistage du VIH.

5. Traitement. Évolution

- **Lésions cutanées** : application de préparations d'acide salicylique quotidiennes avec occlusion par un pansement ou cryothérapie à l'azote liquide en plusieurs séances espacées de 3 semaines.
- **Lésions muqueuses** : électrocoagulation, cryothérapie, ablation chirurgicale, applications hebdomadaires de podophylline de 10 à 25 % avec un temps d'application croissant de 2 à 6 heures ou de podophyllotoxine 2 fois/jour en cures de 3 jours/semaine durant 5 semaines ou d'imiquimod à 5 %. Lorsque les lésions sont diagnostiquées a un stade invasif, le traitement repose sur l'hystérectomie et les traitements complémentaires comme la radiothérapie, difficilement accessibles dans les pays à ressources limitées, ce qui rend mauvais le pronostic des CCU pris en charge tardivement.
- Aucun antiviral n'est efficace.

6. Prévention

Des stratégies de prévention de l'infection par la circoncision, le port de préservatif, la mise en garde contre le tabagisme et l'encouragement à un début plus tardif de la vie sexuelle sont encouragées.

- Le dépistage est essentiel pour permettre un traitement le plus précoce possible des lésions cancéreuses. Il repose sur l'inspection visuelle à l'aide d'acide acétique et sur le frottis. Les femmes en activité sexuelle devraient bénéficier d'un dépistage du CCU à partir de l'age de 30 ans.
- Vaccination contre le cancer du col et les autres cancers dus à HPV 16 et 18 (voir le chapitre « Vaccinations ») :

- deux vaccins en 3 doses sur 6 mois, bien tolérés, sont commercialisés et protègent contre les HPV 16 et 18 au moins 5 ans ;
- cette vaccination, onéreuse, prévient 70 % des cancers du col et se généralise chez les jeunes filles dans les pays disposant d'un système d'assurance maladie ;
- en Guyane, du fait de la diversité des génotypes circulants, le vaccin nonavalent est recommandé.
- dans les pays à ressources limitées, la vaccination se développe grâce aux efforts de l'OMS et de l'alliance GAVI (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »). Les laboratoires producteurs ont fourni des doses de vaccin au prix de 13US$ à l'Organisation Pan Américaine de Santé (PAHO) et, depuis 2011, GAVI dispose de vaccins au prix de 4.5US$/dose soit une réduction de 67 % du prix public pratiqué au Nord ;
- l'OMS recommande la vaccination des filles de 9 à 13 ans, intégrée aux programmes nationaux d'immunisation ; l'objectif est de vacciner 30 millions de filles pour 2020. Le Kenya, le Rwanda ainsi que des pays de l'Asie du Sud Est ont intégrés des programmes de vaccinations de filles scolarisées.
- des projets pilotes sont en cours dans les pays à ressources limitées afin d'évaluer la faisabilité, l'acceptabilité et l'efficacité de la vaccination contre les HPV.
- la stratégie mondiale de l'OMS est «90x70x90» d'ici 2030, soit 90 % des jeunes filles vaccinées avant 15 ans, 70 % des femmes dépistées par un test HPV 2 fois dans leur vie, et 90 % des femmes positives au dépistage traitées.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer

https://www.unicef.org/supply/media/6591/file/Vaccin-contre-les-infections-papillomavirus-humain.pdf

Incidence mondiale du cancer du col :

http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp

https://www.who.int/fr/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1

Vaccin HPV :

https://www.gavi.org/tag/hpv

Arboviroses tropicales

Les arbovirus (arthropod-borne virus) sont des virus à ARN capables de se multiplier alternativement dans des cellules de vertébrés (hommes, singes, bétail, oiseaux) et d'arthropodes hématophages (moustiques, culicoïdes, phlébotomes, tiques) (tableau 1).

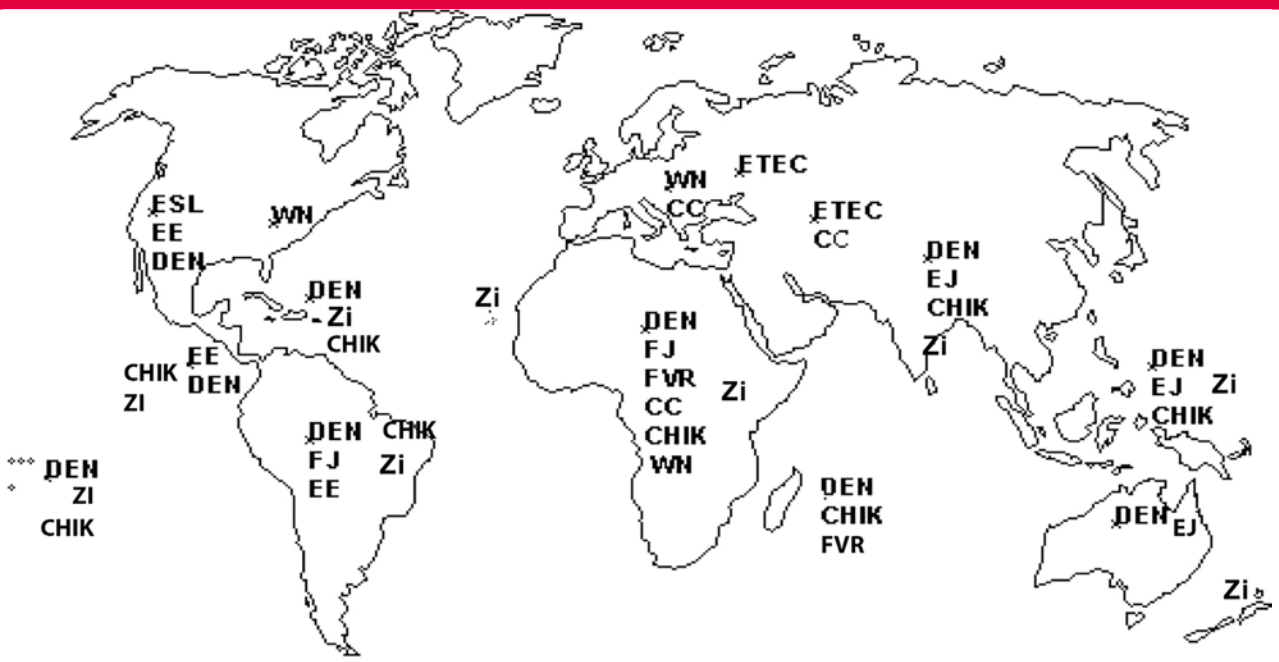
Tableau 1. Principales arboviroses tropicales

Famille	Genre	Arboviroses
Flaviviridae	Flavivirus	Dengue (M)
		Fièvre jaune (M)
		Encéphalite japonaise (M)
		West Nile (M, T)
		Encéphalite Saint Louis (M)
		Fièvre de la forêt de Kyasanur (T)
		Alkhurma (T)
		Zika (M)
		Sepik (M)
		Koutango (T, M)
Bunyaviridae	Nairovirus	Crimée-Congo (T)
	Phlébovirus	Fièvre de la vallée du Rift (M)
		Fièvre à phlébotomes (P)
	Bunyavirus	Bunyamwera (M)
		Oropouche (C, M)
Togaviridae	Alphavirus	Chikungunya (M)
		O'Nyong Nyong (M)
		Sindbis (M)
		Mayaro (M)
		Ross River (M)
		Barmah Forest (M)
		Encéphalites équines Est, Ouest, du Venezuela (M)
Reoviridae	Orbivirus	Orungo (M)
Transmission par des moustiques (M), des phlébotomes (P), des tiques (T), des culicoïdes (C)		

1. Épidémiologie

- Plus de 500 arbovirus sont répertoriés dont 150 ont un intérêt médical ou vétérinaire.
- La plupart des arboviroses sont tropicales ou subtropicales. Leur répartition est fonction de celle des vecteurs et des animaux réservoirs (figure 1).

Figure 1. Répartition des principales arboviroses



CC : Crimée-Congo ; CHIK : Chikungunya ; DEN : dengue ; EE : encéphalites équines
EJ : encéphalite japonaise ; ESL : encéphalite Saint Louis
ETEC : encéphalite à tiques d'Europe centrale ; FJ : fièvre jaune
FVR : fièvre de la vallée du Rift ; WN : West Nile ; Zi : Zika

- La majorité des arboviroses sont des zoonoses touchant les singes (fièvre jaune), le porc (encéphalite japonaise), les bovins (fièvre de la Vallée du Rift) ou les oiseaux (West Nile). L'homme n'est alors infecté qu'accidentellement par le vecteur. Certaines, comme la dengue ou la fièvre O'Nyong Nyong, ne concernent que les humains, d'autres peuvent se transmettre aussi par contact ou inhalation (fièvre hémorragique Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift). Un donneur de sang en phase virémique peut transmettre une arbovirose par son don. La transmission materno-fœtale est aussi possible (dengue, Chikungunya, Zika…) ainsi que la transmission sexuelle (Zika).
- On note une augmentation des arboviroses dans le monde depuis 30 ans (maladies émergentes ou réémergentes), en particulier de la dengue, du Chikungunya et récemment du virus Zika par modifications écologiques des cycles virus-vecteur-vertébré, accroissement de la population urbaine exposée à *Aedes aegypti* (photo 1) ou à *Ae. albopictus*, accroissement des voyages et des transports internationaux, des migrants et des réfugiés et du fait de difficultés dans les programmes de lutte et de vaccination. Le réchauffement climatique est aussi incriminé.

Photo 1. Aedes prenant son repas de sang (OMS)

- L'évolution génétique des arbovirus et des vecteurs explique aussi parfois l'évolution des tableaux cliniques et l'acquisition de nouvelles compétences de vecteurs.

2. Physiopathologie

À la phase virémique initiale, brève, correspond une libération de cytokines (IL, TNF…) responsable de la fièvre et du syndrome grippal, puis surviennent rapidement des manifestations cliniques spécifiques. Selon leurs tropismes particuliers, les arbovirus entraînent différentes atteintes systémiques et viscérales : hépatiques, rénales, neurologiques, cardiaques, médullaires, articulaires, troubles de la coagulation. La production d'anticorps neutralisants est la réponse immune la plus efficace pour contrôler l'infection.

3. Clinique

Dans la majorité des cas, les arboviroses sont asymptomatiques comme en attestent les enquêtes sérologiques en zone d'endémie et la mesure des taux d'attaque en période épidémique. Les arboviroses sont responsables de trois grands syndromes cliniques associés à la fièvre et non exclusifs (tableau 2). Ainsi la dengue peut se présenter comme un syndrome algique, méningo-encéphalitique, hémorragique ou de choc hypovolémique (fuite capillaire). Certaines arboviroses sont aussi des fièvres éruptives (dengue, Chikungunya, West Nile, Zika, Mayaro). Les algies sont surtout des céphalées, des myalgies et des arthralgies, voire des arthrites (Chikungunya, O'Nyong Nyong, Zika, Ross River, Sindbis). La fièvre jaune entraîne typiquement une hépatonéphrite. Les hépatites sont fréquentes (simple élévation asymptomatique des transaminases, ictère bénin ou hépatite fulminante mortelle) et posent un problème de diagnostic différentiel avec les hépatites virales alphabétiques et les autres causes d'ictère fébrile tropical (tableau 3).

Tableau 2. Principaux syndromes dus aux arboviroses

Syndrome algique	Syndrome hémorragique	Syndrome méningo-encéphalitique
Dengue Chikungunya Zika Mayaro O'Nyong Nyong Ross River	Crimée Congo Dengue Kyasanur Fièvre de la Vallée du Rift	Encéphalite japonaise Encéphalite Saint Louis Encéphalites équines West Nile Fièvre de la Vallée du Rift Rarement : dengue et Chikungunya
Hépato-néphrite : fièvre jaune		

4. Diagnostic

Le diagnostic biologique est surtout utile devant des cas isolés de fièvre (tableau 3), en début d'épidémie et pour la surveillance des arboviroses. La diversité des virus en cause justifie l'envoi des prélèvements dans un laboratoire de référence en précisant le lieu présumé de la transmission, le syndrome observé (tableau 2) et sa chronologie afin d'adapter les techniques à l'épidémiologie et à la clinique. Pour le transport et l'examen des prélèvements, des mesures de sécurité sont à respecter, surtout en cas de suspicion de fièvre hémorragique.

Tableau 3. Diagnostic différentiel d'une arbovirose	
Autres arboviroses Paludisme Infections à *Filoviridae/Arenaviridae* (fièvres hémorragiques) Infection à Hantaviridæ Hépatites virales alphabétiques (A B C E) Hépatites virales non alphabétiques (EBV CMV) Infections à virus Nipah et Hendra	Hépatites toxiques et médicamenteuses Grippe Primo-infection VIH Viroses éruptives (rougeole, rubéole…) Leptospirose Borrélioses Rickettsioses Fièvre typhoïde

4.1. Isolement du virus dans le sang et le sérum

- Il permet la certitude du diagnostic mais n'est possible que durant les 3 à 5 premiers jours de l'infection (virémie) : inoculation au cerveau de souriceau nouveau-né, à des lignées cellulaires continues de vertébrés (singe, Véro) ou de moustiques ou bien à des moustiques d'élevage ; identification secondaire par inhibition de l'hémagglutination (IHA), test immuno-enzymatique (ELISA), immunofluorescence (IF), PCR, hybridation, microscopie électronique.
- Contraintes : prélèvement thermosensible ; acheminement rapide au laboratoire nécessaire, au froid (- 70 °C) ; laboratoire spécialisé, délai de plusieurs jours pour l'obtention des résultats.

4.2. Amplification génique (RT-PCR)

Sensible, spécifique, rapide, non thermosensible, elle est positive surtout pendant la phase virémique et jusqu'à 10 jours dans les urines après le début des signes pour le virus Zika.

4.3. Détection des antigènes viraux

Ag libres ou complexés aux IgM spécifiques : disponible pour quelques arboviroses dont la dengue, rapide mais utilisable seulement à la phase virémique et thermosensible.

4.4 Sérologies

- Contraintes : positivité retardée, nécessité de 2 prélèvements espacés d'au moins 7 à 10 jours ; l'augmentation de 4 fois du titre d'anticorps spécifiques permet le diagnostic sérologique de l'arbovirose.
- Sérologies classiques : IHA et FC ; les réactions sérologiques croisées entre arboviroses sont fréquentes.
- Séroneutralisation (réduction de plage) : très spécifique mais effectuée uniquement en laboratoire spécialisé (cultures cellulaires), utile en cas de suspicion de réactions croisées.
- Détection des IgM spécifiques (ELISA) : méthode rapide (4 h), spécifique de groupe et sensible, praticable sur un seul prélèvement (adaptée au terrain) mais qui ne se positive qu'en fin de 1re semaine de la maladie. La présence d'IgM sur un seul prélèvement est évocatrice d'une infection récente mais les IgM peuvent persister au delà de la saison de transmission et perturber le diagnostic. Des faux positifs peuvent se voir lors d'autres infections aiguës (paludisme, CMV…).
- Dot-ELISA : spécifique de type, rapide, adapté au terrain, positif en fin de la 1re semaine de la maladie.

4.5. Détection du virus dans le liquide céphalorachidien (LCR)

En cas d'encéphalite : PCR, antigènes viraux, souvent associés à la présence d'IgM spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (sécrétion intrathécale).

4.6. Screening sur lame de cellules infectées

Utilisé pour la surveillance entomologique.

4.7. Histologie du foie

Pour le diagnostic uniquement *post mortem* de la fièvre jaune (risque hémorragique de la biopsie chez les malades) : la nécrose et les corps de Councilman sont évocateurs mais non spécifiques. L'immunohistochimie ou l'isolement du virus dans le foie permettent aujourd'hui un diagnostic de certitude.

4.8. Anomalies biologiques non spécifiques évocatrices

Leucopénie, lympho-monocytose, thrombopénie, élévation des transaminases, hyponatrémie.

5. Traitement

- Le traitement des arboviroses est essentiellement symptomatique : antalgiques, réhydratation, lutte contre le choc, transfusions, dialyse.
- La ribavirine n'est efficace que sur les *Bunyaviridae* (Crimée-Congo, Fièvre de la Vallée du Rift). L'interféron alpha a une efficacité discutée au cours de certaines arboviroses.

6. Prévention

6.1. Mesures antivectorielles

- Individuelles, peu efficaces contre les vecteurs à activité diurne (*Aedes* spp.) ; répulsifs et vêtements imprégnés contre les tiques.
- Collectives : aspersions et lutte anti-larvaire contre les vecteurs domestiques ou péri-domestiques comme *Ae. aegypti*. La démoustication des moyens de transport internationaux permet de limiter l'expansion de vecteurs cosmopolites comme *Ae. albopictus*.

6.2. Surveillance entomologique

L'évaluation des densités de vecteurs et de larves selon les saisons et du taux de vecteurs infectés permet de délimiter les zones d'endémie, de prévoir la survenue d'épidémies (alerte) et de déclencher des mesures de prévention (réponse) comme la lutte antivectorielle ou la vaccination des populations à risque. Les enquêtes séro-épidémiologiques complètent ces mesures de surveillance.

6.3. Vaccination

Vaccination préventive, dans le cadre des programmes nationaux de vaccination dans les zones d'endémie ou en cas d'épidémie, elle concerne essentiellement la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise.

6.4. Mesures de protection

Elles concernent les prélèvements, le personnel de soins et de laboratoire travaillant sur les arboviroses hautement contagieuses responsables de fièvres hémorragiques (Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift).

Le contrôle des arboviroses bénéficie d'un approche intégrée santé humaine-santé animale-environnement dans le cadre de l'initiative Une Seule Santé, en particulier pour celles touchant le bétail (West Nile, Crimée Congo...) (voir le chapitre « Une seule santé (One Health) »).

7. Dengue

La dengue (DEN) est la plus fréquente des arboviroses. Elle est due à un Flavivirus (*Flaviviridae*) dont il existe 4 sérotypes : DEN 1, DEN 2, DEN 3, DEN 4 n'entraînant pas d'immunité croisée. L'homme est le principal réservoir et hôte amplificateur. Les formes hémorragiques et les syndromes de choc sont responsables de la mortalité.

7.1. Épidémiologie

7.1.1. Transmission

- Elle se fait par des moustiques du genre Aedes (Stegomyia) : surtout *Ae. aegypti* (photo 1), *Ae. polynesiensis* et accessoirement *Ae. albopictus*. La transmission est interhumaine, facilitée par la forte virémie chez l'homme, par son contact étroit avec *Ae. ægypti*, endophile, pondant ses œufs dans les collections d'eaux domestiques (photo 2) et par la capacité des femelles de ce vecteur à se nourrir sur plusieurs personnes durant leur cycle gonotrophique.

  Un cycle selvatique faisant intervenir les singes est suspecté en Malaisie et en Afrique de l'Ouest, sa signification n'est pas claire.

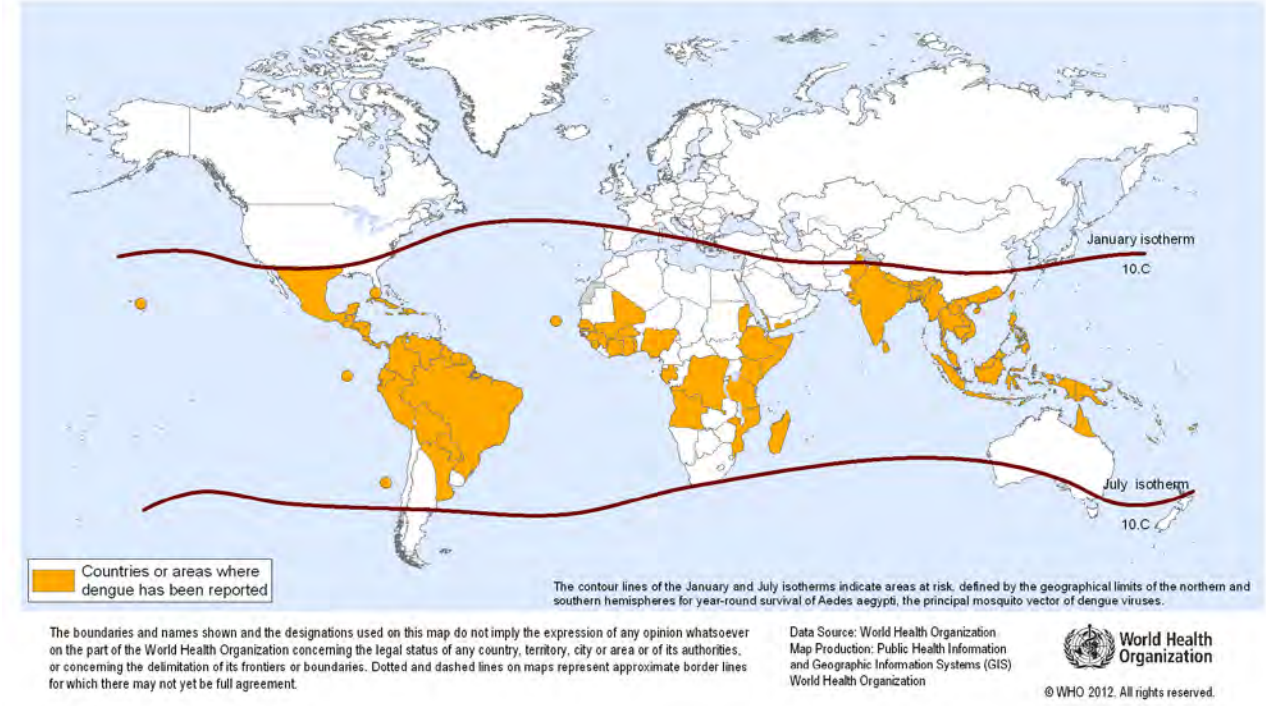
Photo 2. Gîtes domestiques de larves d'Aedes
(OMS)

- Les cas sporadiques sont observés en zone d'endémie. Les épidémies surviennent en zone d'émergence ou de réémergence, à l'occasion de l'introduction de nouveaux sérotypes ou de la présence de populations non immunes (migrants, enfants nés après la précédente épidémie). Les taux d'attaque peuvent atteindre 80 %.
- La DEN réémerge dans le monde à l'occasion notamment de l'extension des vecteurs *Ae. aegypti* et surtout *Ae. albopictus*, du relâchement de la lutte antivectorielle, de l'accroissement de population, de l'urbanisation. Elle fait partie des Maladies Tropicales Négligées (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).

7.1.2. Répartition

La DEN est hyperendémique, touchant près de 130 pays en zone tropicale et sub-tropicale (30 °N-40 °S) ; environ la moitié de la population mondiale (3,9 milliards de personnes) est exposée. Chaque année, il y aurait environ 400 millions de cas de DEN dans le monde, dont seulement un quart symptomatique. La DEN sévit surtout en Asie et dans le Pacifique où l'on observe des dengues hémorragiques (DHF) et en Afrique Noire où les formes hémorragiques sont rares (figure 2). En Amérique, après une diminution des épidémies dans les années 50 à 70, attribuée à la lutte antivectorielle pour contrôler la fièvre jaune, *Ae. aegypti* a recolonisé cette région, conduisant aux épidémies de Cuba (1981 : 340 000 cas, 10 000 DHF, 158 décès), dans la Caraïbe ou plus récemment au Brésil (1,5 million de cas en 2016). Quelques cas autochtones de dengue ont été signalés en Europe ; ils risquent de se multiplier avec l'extension d'*Ae.albopictus* vers le Nord. Les DHF/dengue avec syndrome de choc (DSS) s'observent surtout chez l'enfant en Asie et dans le Pacifique. En Amérique, elles touchent aussi l'adulte. Elles sont rares en Afrique.

Figure 2. Répartition de la dengue 2011 OMS



7.2. Physiopathologie

- La virémie débute 3 à 7 jours après l'inoculation. Le virus gagne les ganglions et le système réticulo-endothélial où il peut persister dans les mononucléaires. L'apparition d'anticorps neutralisants met fin à la virémie et le plus souvent à la maladie.
- Secondairement peut survenir une forme hémorragique due, selon la théorie de Halstead, à des anticorps hétérologues facilitant l'infection des monocytes, consécutifs à des infections successives par des sérotypes de DEN différents et activant de façon explosive les cytokines, le complément et les facteurs de coagulation. La combinaison de sérotypes successifs, l'âge du patient, la virulence ont aussi été évoqués pour expliquer l'apparition de DEN hémorragique.
- Au cours des DEN hémorragiques, le virus diffuse dans les organes, en particulier le foie, la rate, la moelle. Les hémorragies sont dues à la thrombopénie, aux troubles fonctionnels plaquettaires, aux coagulopathies et aux anomalies endothéliales vasculaires.
- La DEN avec syndrome de choc est due essentiellement à une fuite plasmatique extravasculaire par augmentation de la perméabilité capillaire et à la libération de cytokines.
- Les rares formes avec encéphalopathie sont dues plus aux troubles métaboliques, à l'œdème cérébral, aux hémorragies ou à une insuffisance hépatocellulaire qu'à une encéphalite virale proprement dite.

7.3. Clinique

- La majorité des infections est asymptomatique ou se traduit par une fièvre indifférenciée (tableau 4), en particulier chez le jeune enfant.
- La DEN classique est bénigne et touche surtout les grands enfants et les adultes. Elle se traduit par un syndrome grippal avec des myalgies et des rachialgies importantes, une injection conjonctivale, une éruption maculeuse (photo 3) précoce dans la moitié des cas, une hépatomégalie et un signe du lacet/tourniquet positif (figure 3) traduisant la fragilité capillaire. Des signes hémorragiques mineurs sont possibles. La fièvre persiste 4 à 6 jours. Un exanthème maculo-papuleux et des adénopathies généralisées font souvent suite à l'apyrexie. Une seconde poussée de fièvre dure 2 à 3 jours et s'accompagne d'une desquamation de l'éruption. L'asthénie résiduelle est prolongée.

Photo 3. Eruption cutanée au cours de la dengue

- Certains signes cliniques précèdent souvent une dégradation clinique et une évolution vers une forme grave. Ils ont valeur d'alarme et doivent conduire à l'hospitalisation. Il s'agit de : somnolence, douleur abdominale, vomissement, hypothermie brutale, chute tensionnelle, purpura vasculaire, saignement muqueux.

Tableau 4. Classification de la dengue selon sa gravité (OMS 2009)

Dengue sans signes d'alerte (fièvre et 2 des signes suivants)	**Dengue avec signes* d'alerte** (définition de la dengue sans signes d'alerte et au moins 1 des signes suivants)	**Dengue grave** (dengue avec au moins 1 des signes suivants)
Nausées, vomissements Eruption Maux de tête, douleurs Leucopénie Signe du lacet positif	Douleur, sensibilité abdominale Vomissements persistants Accumulation liquidienne (ascite, épanchement pleural) Saignement des muqueuses Léthargie, agitation Augmentation du foie > 2 cm Augmentation de l'hématocrite avec baisse rapide des plaquettes concomitante * nécessite une observation stricte et une intervention médicale	Fuite plasmatique sévère entraînant : - un choc (DSS) - une accumulation liquidienne avec détresse respiratoire Saignements importants Atteinte grave d'organes : - foie : ASAT ou ALAT ≥ 1000 - système nerveux central : altération de la conscience - défaillance cardiaque ou d'un autre organe

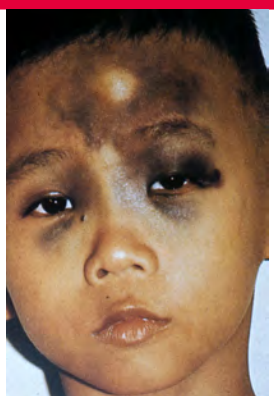
Figure 3. Test du lacet (ou garrot ou tourniquet)

Augmentation de la pression sanguine entre la pression systolique et la pression diastolique durant 5 minutes avec un lacet ou un tensiomètre posé au bras.

***Test positif :* 20 pétéchies ou plus par pouce² (6,25 cm²)**

- La dengue grave survient après 2 à 5 jours d'évolution d'une DEN classique : apparaissent des pétéchies, des épistaxis, des hématomes (photo 4), des hémorragies buccales et intestinales, une coagulopathie dans les formes les plus graves ; le tableau se complète éventuellement d'une hypotension, de signes de choc et d'une défaillance multiviscérale : œdème du poumon, insuffisance hépatique et rénale, encéphalopathie. La définition de la dengue de 1997 étant complexe et peu applicable, l'OMS a proposé en 2009 une nouvelle classification qui remplace les termes de «dengue fever» (DF), « dengue hemorrhagic fever » (DHF) et « dengue shock syndrome » (DSS) (tableau 4).

Photo 4. Dengue hémorragique (OMS)



- Les hépatites aiguës symptomatiques sont plus fréquentes chez les femmes, en cas de réinfection ou de forme hémorragique. La survenue d'une DEN chez un patient porteur d'une hépatite chronique B s'accompagne d'une plus forte élévation des transaminases et parfois de formes fulminantes.
- Chez la femme enceinte, les avortements sont rares. En fin de grossesse, la transmission verticale est fréquente : le nouveau-né peut rester asymptomatique avec une thrombopénie isolée, développer un tableau fébrile, voire un syndrome de choc.
- La DEN est, après le paludisme, une cause fréquente de fièvre chez le voyageur (tableau 5).

Tableau 5. Dengue chez le voyageur
Risque modéré (1/100 voyageurs / mois fait une séroconversion, symptomatique dans 30-50 % des cas)
Risque élevé en cas d'épidémie
Risque de DHF très faible sauf si le voyageur est originaire du pays visité et partiellement immun
Prévention : mesures de protection antivectorielles individuelles (répulsifs). La vaccination n'est pas recommandée chez les voyageurs.
Déclaration obligatoire des cas en France

7.4. Diagnostic

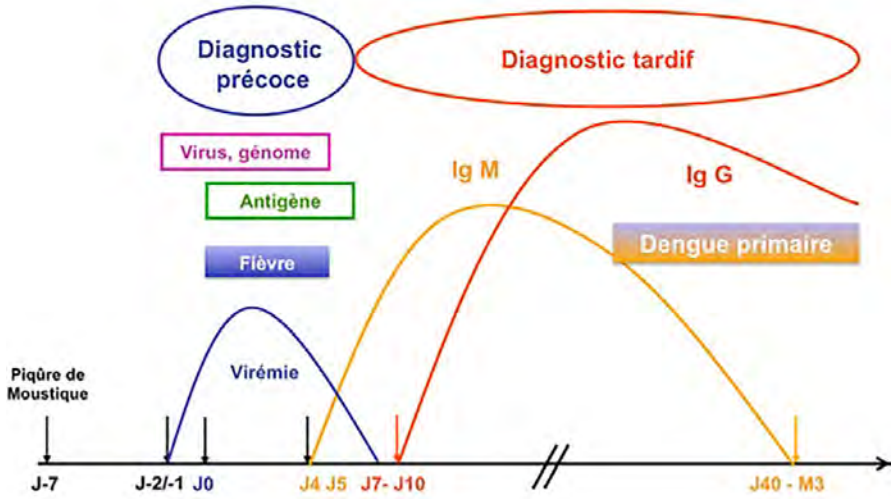
- Cliniquement, la DEN pose un problème de diagnostic avec les autres étiologies des fièvres aiguës et avec les autres arboviroses (tableaux 2 et 3).
- La leucopénie, la thrombopénie, l'élévation des transaminases, l'hyponatrémie sont des signes biologiques évocateurs mais non spécifiques.
- Les examens virologiques sont choisis en fonction du stade de la maladie, de la cinétique du virus, des antigènes et des anticorps spécifiques (figure 4, tableau 6).
- Diagnostic au stade précoce de virémie :
  - isolement sur lignées de cellules de moustiques, technique longue et nécessitant un laboratoire spécialisé ;
  - mise en évidence de la protéine virale NS1 (Platelia® Dengue), technique précoce, spécifique, sensible, rapide et simple ;
  - RT-PCR permettant un diagnostic rapide et l'identification du sérotype en cause.
- Diagnostic au stade suivant la virémie :
  - la sérologie classique (IH, ELISA IgG) est évocatrice quand les prélèvements sont effectués durant les 4 premiers jours de la phase aiguë et 3 semaines plus tard, en objectivant une séroconversion ou une élévation des titres d'au moins 4 fois ;

- capture des IgM par MAC-Elisa, test rapide IgG IgM en chromatographie ;
- la présence d'IgM spécifiques dans un seul prélèvement est évocatrice en cas de dengue primaire mais ces IgM peuvent persister des semaines, voire des mois dans le sérum. Dans le cas d'une dengue secondaire, les IgM sont bas alors que les IgG augmentent considérablement.

• Les tests sérologiques peuvent aussi être pratiqués dans le LCR devant des signes d'encéphalopathie.

Figure 4. Cinétique des antigènes et anticorps spécifique de la dengue primaire (A) ou secondaire (B)

A



B

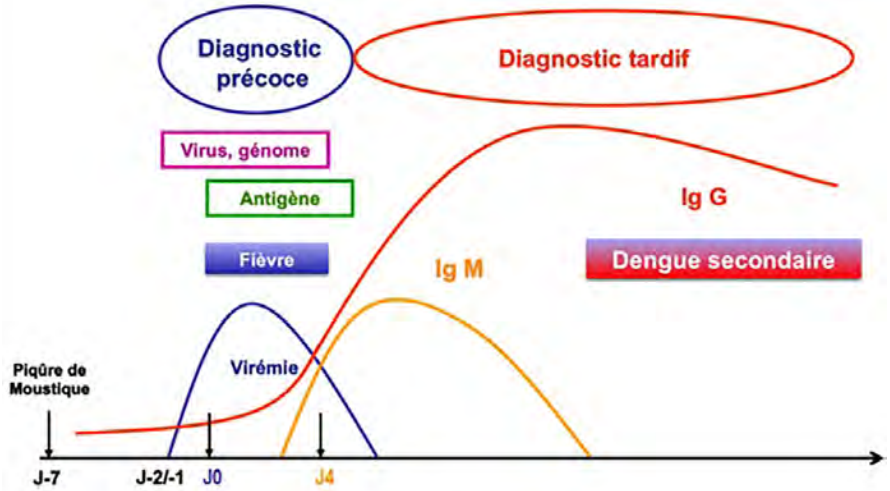


Tableau 6. Chronologie de la virémie et cinétique des anticorps spécifiques de la dengue

Virémie	2 jours avant le début de la fièvre et 5-7 jours après
Délai d'apparition des IgM (infection primaire)	5-6 jours
Délai d'apparition des IgG (infection primaire)	7-10 jours
Persistance des IgM après une infection primaire	Plusieurs semaines à plusieurs mois
Infection secondaire	IgG détectables même durant la phase aiguë et augmentent +++ en 2 semaines, IgM bas ou absents

7.5. Traitement et évolution

Les formes mineures sont traitées en ambulatoire, la dengue grave nécessite une prise en charge hospitalière, si possible en réanimation (figure 5). Le guide OMS/TDR 2013 (lien web en fin de chapitre) classe les patients en 3 groupes ayant chacun une prise en charge spécifique.

- Groupe A : patients qui peuvent être soignés à domicile (dengue sans signe d'alerte) : antalgiques, antipyrétiques type paracétamol en évitant les salicylés (risque hémorragique) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, réhydratation par les sels de réhydratation orale (SRO).
- Groupe B : patients qui doivent être traités à l'hôpital (dengue avec signe d'alerte ou terrain à risque).
- Groupe C : patients nécessitant un traitement urgent (dengue grave), à référer en réanimation : remplissage vasculaire précoce par solutés de cristalloïdes (Ringer lactate, NaCl), sinon de colloïdes (dextran, gélatine, amidon) guidé par les signes cliniques et l'hématocrite. Transfusion globulaire en cas d'anémie, voire de plaquettes en cas de thrombopénie sévère. Ventilation assistée et dialyse si nécessaire.

La mortalité de la dengue hémorragique est de 0 à 2 %, si le traitement est précoce. Elle est supérieure à 10 % en cas de traitement tardif (figure 6).

Figure 5. Critères d'hospitalisation et surveillance de la dengue

- Pas de manifestations hémorragiques et pas de signe de déshydratation : traitement à domicile.
- Manifestations hémorragiques ou état d'hydratation limite : surveillance en unité de soins ambulatoires ou hospitalisation.
- Signes d'alarme (même sans choc) ou DSS : hospitalisation.
- Patient traité à domicile : instructions sur les signes d'alarme, suivi clinique régulier.
- Patient avec manifestations hémorragiques : dosage des plaquettes et de l'hématocrite 1 fois/j jusqu'à ce que la température soit normale pendant 1-2 j.
- En zone épidémique : protection antivectorielle autour du patient (chambre protégée ou moustiquaire) pendant la phase fébrile.

Figure 6. Evolution des cas de dengue 2 : épidémie cubaine de 1997 (d'après Guzman)

7.6. Prévention

- Lutte antivectorielle (voir paragraphe 6.1) et chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »).
- En terme de vaccination, il est nécessaire que les vaccins soient tétravalents afin d'éviter le phénomène de facilitation responsable des DHF/DSS. C'est le cas du vaccin recombinant vivant atténué contre les 4 sérotypes de la dengue (Dengvaxia®) disponible depuis 2015. Il est destiné, dans les pays d'endémie, uniquement aux personnes de 9-45 ans ayant déjà fait une dengue documentée, en raison d'un risque accru de forme grave chez les personnes non immunes lors d'une première infection naturelle ultérieure. Si un dépistage prévaccinal n'est pas praticable, la vaccination pourra être envisagée sans dépistage préalable dans les zones où la séroprévalence chez les enfants de 9 ans est d'au moins 80 % (voir le chapitre « Vaccinations... »).

8. Fièvre jaune

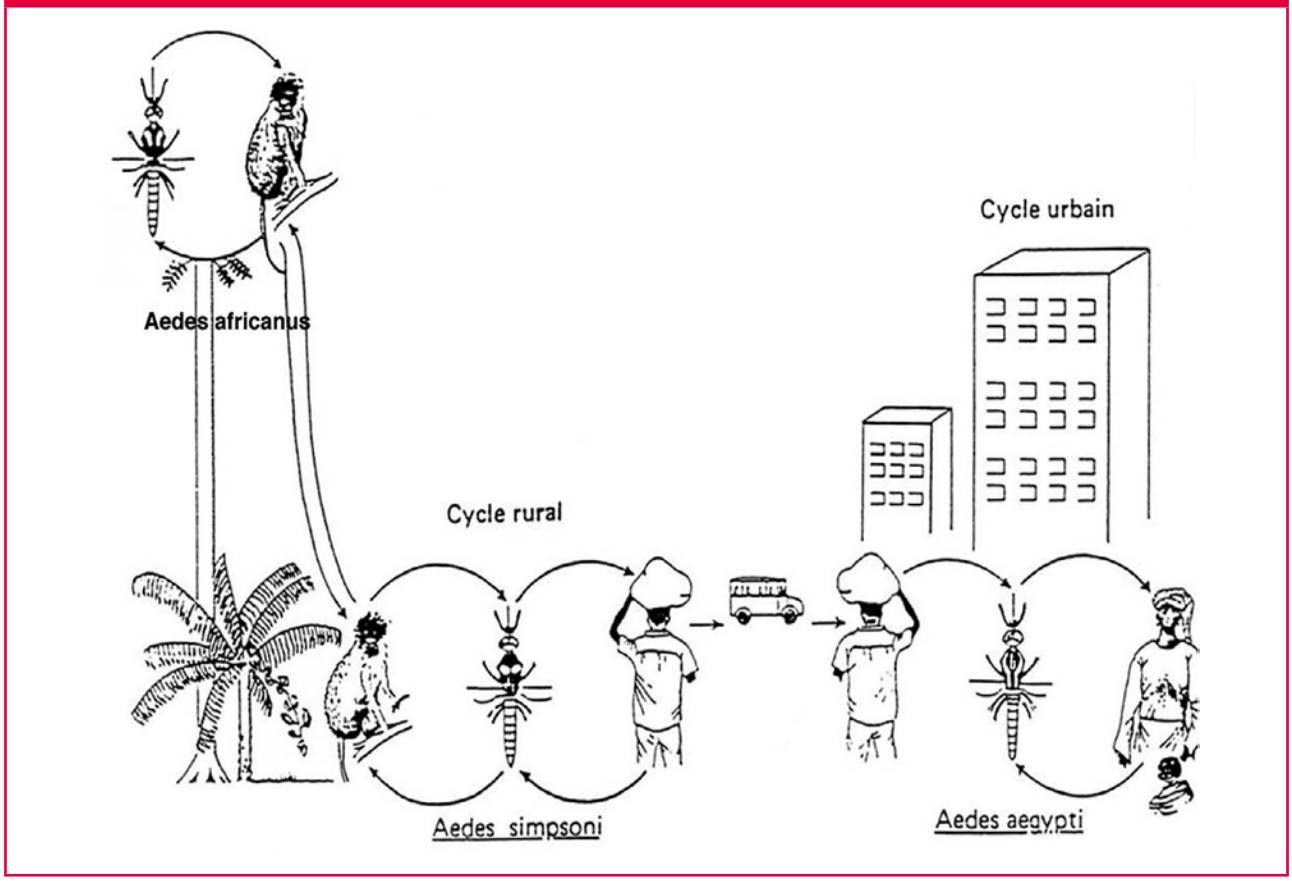
- Le virus amaril (amarillo : jaune en espagnol) est un virus à ARN comportant 4 génotypes principaux mais la maladie est cliniquement quasi-identique quel que soit le génotype. La transmission de la fièvre jaune (FJ) se fait par des moustiques du genre Aedes.
- Le virus aurait été introduit en Amérique par la traite d'esclaves d'Afrique au 16e siècle. Les épidémies africaines et américaines de FJ ont été décrites au 18e et au 19e siècle. En 1900, Walter Reed démontre l'étiologie virale et la transmission vectorielle par *Ae. aegypti*. Le virus amaril est isolé en Afrique en 1927. Le cycle vectoriel selvatique et le rôle du réservoir simien sont identifiés au Brésil en 1932. Le vaccin vivant atténué est utilisé depuis 1937.
- Actuellement, les épidémies surviennent à partir du cycle enzootique dans la zone d'émergence rurale de la FJ en Afrique. En Amérique du Sud, on observe des cas sporadiques et de petites épidémies à partir du cycle enzootique forestier.

8.1. Epidémiologie

8.1.1. Transmission

- Les moustiques vecteurs sont des *Aedes* spp. en Afrique et des *Haemagogus* spp. en Amérique du Sud. *Ae. albopictus*, largement répandu dans la ceinture intertropicale, en particulier en Asie, ne transmet pas la fièvre jaune.
- Trois cycles vectoriels sont possibles selon le biotope, la biocénose et les comportements humains :
  - Cycle primaire selvatique chez les singes (amplificateurs) via des moustiques (réservoirs) diurnes de la canopée (*Aedes africanus* en Afrique, *Haemagogus* spp. et *Sabethes* spp. en Amérique du Sud). Le renouvellement de la population de singes non immuns se fait en 6-7 ans. La transmission à l'homme au contact de ces vecteurs est occasionnelle : cas sporadiques chez les personnes vivant ou travaillant en zone forestière. La majorité des cas américains sont contractés au contact de ce cycle selvatique (figure 7).
  - Transmission singe-singe, singe-homme et interhumaine du cycle rural intermédiaire en savane africaine via des vecteurs issus de la forêt dense et des forêts galeries en saison des pluies ainsi que par des vecteurs ruraux (*Ae. furcifer*, *Ae. simpsoni* en Afrique) : cas isolés et épidémies rurales (figure 7).
  - Transmission interhumaine du cycle urbain via des vecteurs urbains (*Ae. aegypti*) à partir d'un malade virémique introduit dans ce biotope : épidémies urbaines africaines avec autonomisation de la transmission homme-*Ae. aegypti*-homme sans intervention du réservoir simien. La transmission urbaine n'a pas été observée en Amérique du Sud depuis 1954, y compris récemment lors des épidémies survenues au Sud-Est du Brésil en 2016-2018, même si ce risque augmente avec la réinvasion de cette zone par *Ae. aegypti* depuis une vingtaine d'années et le faible taux de couverture vaccinale chez les populations côtières.
- La FJ est endémo-épidémique : les épidémies sont fonction de la densité de vecteurs (liée aux précipitations), de l'immunité de la population des singes et de l'immunité naturelle ou acquise (vaccination) de la population. Les zones à risque d'émergence d'épidémies sont celles situées à proximité du cycle selvatique, là où vit une population non immune (Sahel africain, zones péri-amazoniennes).
- La transmission verticale trans-ovarienne chez le vecteur (de l'imago femelle aux œufs) assure le maintien du virus en saison sèche pendant plusieurs mois. Cette transmission est peu efficace et doit être amplifiée par la transmission horizontale de vertébré à vertébré marquée par ses fortes virémies.
- La transmission du malade virémique au vecteur a lieu les 3-4 premiers jours de la maladie. La période d'incubation extrinsèque (temps entre l'ingestion du virus par le vecteur et sa présence dans la salive infestante) est de 7 à 17 jours. Elle est fonction de l'espèce du vecteur et de la température ambiante. Les Aedes femelles se nourrissent tous les 3 à 6 jours et n'infectent le plus souvent qu'un vertébré. Si leur repas a été interrompu prématurément, elles peuvent infecter plusieurs individus.
- La transmission par aérosol est possible au laboratoire, nécessitant le respect des mesures de confinement des prélèvements.
- Il n'y a pas de transmission interhumaine directe de la fièvre jaune.
- La transmission a lieu jusqu'à 2 300 mètres d'altitude en Amérique et à une altitude probablement supérieure en Afrique.

Figure 7. Cycles de la fièvre jaune en Afrique (d'après J.D. Gillett 1971)

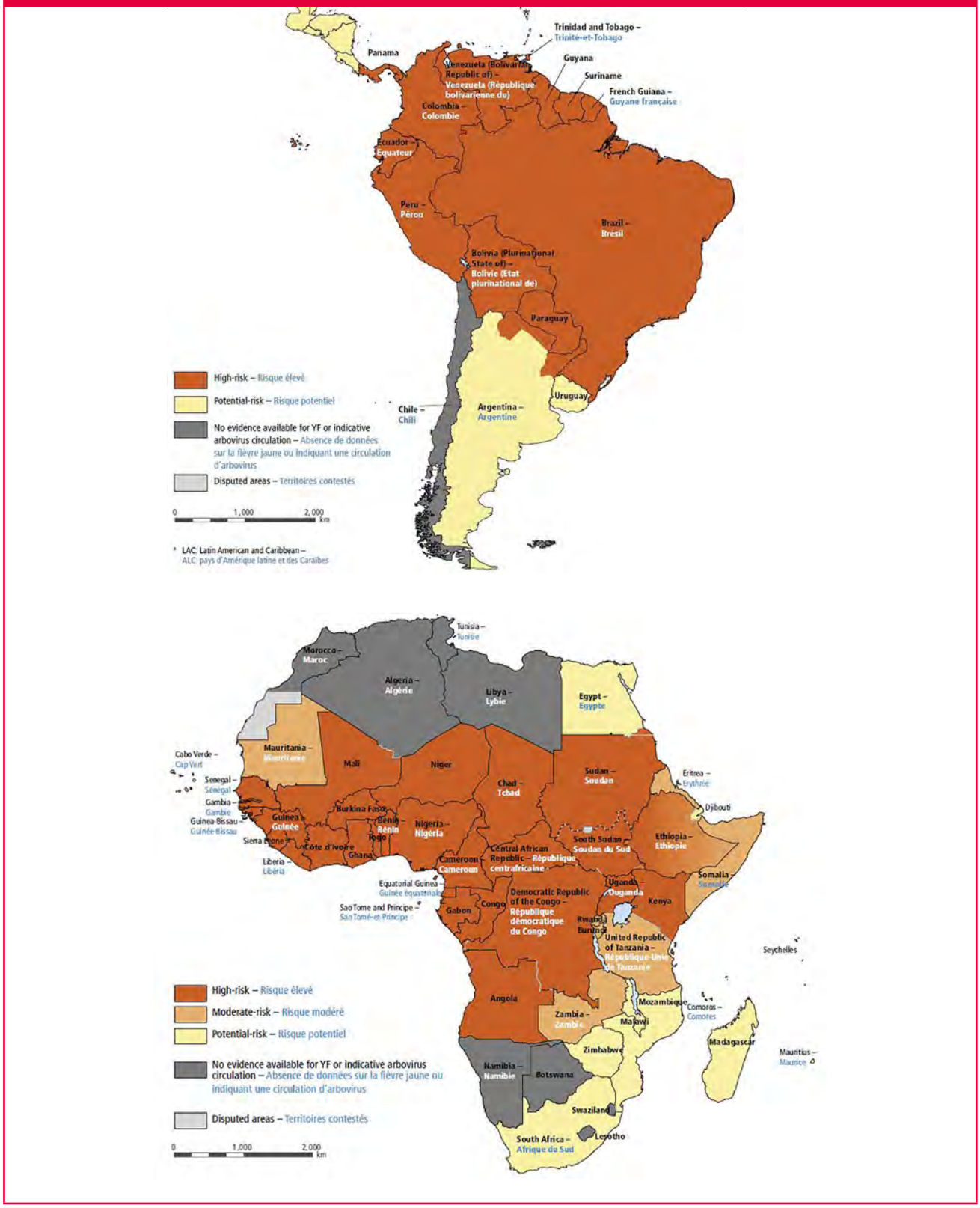


8.1.2. Répartition

La FJ touche l'Afrique subsaharienne et l'Amérique intertropicale amazonienne et ses pourtours (figure 8). La population vivant en zone à risque s'élève à 900 millions de personnes. Une estimation ancienne de l'OMS évalue le nombre de cas annuels moyen à 200 000, dont plus de 90 % en Afrique et le nombre de décès entre 30 et 60 000 par an, estimation confortée par une modélisation sur les données OMS de 2013 qui a abouti au nombre de 84 à 170 000 cas annuels, pour 29 à 60 000 décès. Elle ne sévit pas en Asie, bien que le vecteur y soit présent.

- En Afrique, l'estimation précise du nombre de cas est difficile en raison de la faible exhaustivité des cas déclarés, mais des épidémies d'ampleur souvent importante, en savane ou en zone urbaine, surviennent régulièrement, à l'origine d'une létalité de 20 % en moyenne, mais qui peut atteindre 80 % chez les enfants de moins de 15 ans car, en zone d'endémie, la prévalence de l'immunité naturelle augmente avec l'âge et la couverture vaccinale est souvant insuffisante. Les taux d'attaque vont de 100 à 1 000/100 000. Les épidémies débutent en saison des pluies avec un pic en début de saison sèche (densité vectorielle maximale) mais la transmission peut durer toute la saison sèche du fait de la survie d'*Ae. aegypti* dans les collections d'eau péri-domestiques.
- En Amérique du Sud, le nombre moyen de cas déclarés est, en dehors des poussées épidémiques, d'environ 200/an et la létalité plus élevée (40-60 %). Ces indices épidémiologiques y sont mieux documentés qu'en Afrique du fait de la vérification *post-mortem* des atteintes hépatiques spécifiques. Les cas sont surtout sporadiques, ils surviennent en forêt chez de jeunes adultes, surtout en période chaude et humide (janvier-mars), mais des épidémies de plus grande ampleur peuvent survenir dans les zones forestières péri-urbaines (sans cycle urbain *stricto sensu*), dans des populations non immunes, comme cela a été le cas notamment au Brésil de 2016 à 2020, sur la côte Atlantique, pourtant réputée indemne jusqu'alors.

Figure 8. Pays à risque de fièvre jaune (OMS 2017)



8.2. Physiopathologie

- La phase initiale pseudo-grippale est due à la libération de cytokines en réponse à la virémie. Le virus se réplique dans les ganglions puis gagne le sang, les macrophages (cellules de Kupffer), les endothéliums vasculaires et les différents organes. Les lésions prédominent dans le foie (hépatite) et les reins (albuminurie, nécrose tubulaire).
- Le syndrome hémorragique est dû à l'insuffisance hépatocellulaire, à la thrombopénie, au dysfonctionnement des plaquettes et à l'atteinte endothéliale. Les troubles neurologiques semblent plus dus aux troubles métaboliques qu'à une encéphalite virale.
- L'atteinte cardiaque se traduit par une myocardite et des troubles du rythme.
- Le choc, le coma et la mort sont les conséquences des atteintes viscérales et de la libération de cytokines.
- La guérison est due à l'efficacité des anticorps neutralisants produits durant la 1re semaine de la maladie. L'immunité naturelle persiste quasiment toute la vie.

8.3. Clinique

- Après une période d'incubation de 3 à 6 jours, apparaissent les symptômes d'une maladie dont la gravité va d'un simple syndrome grippal à l'hépatonéphrite mortelle.
- Dix à 50 % des cas sont asymptomatiques.
- La phase d'invasion est marquée par un syndrome grippal avec parfois injection conjonctivale et bradycardie (dissociation pouls-température ou signe de Faget). Suit une apyrexie signant soit la guérison soit une rémission de quelques heures à quelques jours avant la reprise de la fièvre lors de la phase d'état. Cette phase est marquée par des céphalées, des rachialgies, des troubles digestifs, une fatigue, une somnolence puis des signes de gravité : hémorragies (purpura, *vomito negro*, épistaxis), myocardite, ictère, défaillance rénale et hépatique, acidose, choc infectieux et coma terminal.

8.4. Diagnostic

- Diagnostic différentiel devant une fièvre aiguë (tableau 3).
- Signes biologiques non spécifiques (paragraphe 4.8).
- L'analyse du liquide céphalorachidien montre un protéinorachie et une pleïocytose.
- Diagnostic virologique : RT-PCR, capture d'antigène, isolement viral les 3 premiers jours de la maladie, détection *post-mortem* du virus dans le foie par immuno-fluorescence, hybridation ou culture (paragraphe 4).

8.5. Traitement. Évolution

Le traitement est symptomatique, réhydratation, paracétamol pour les formes mineures, réanimation pour les formes graves. Aucun antiviral n'est efficace sur le virus de la FJ.

8.6. Prévention

8.6.1. Lutte antivectorielle (paragraphe 6 et chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »)

8.6.2. Vaccination

- Le vaccin vivant, atténué, lyophilisé, thermostable est constitué de la souche 17 D Rockefeller et fabriqué par des firmes agréées par l'OMS. Ses effets secondaires et ses contre-indications sont ceux des vaccins vivants atténués (tableaux 7 et 8).
- Une seule injection SC ou IM de 0,5 mL assure un taux de protection supérieur à 85 à 95 % pendant plus de 10 ans. Suite au rapport du Groupe stratégique consultatif SAGE de 2013, l'OMS a annoncé qu'une seule injection de vaccin était considérée comme suffisante pour assurer une immunité protectrice durant toute la vie. La modification du Règlement sanitaire international prenant en compte le fait qu'une seule dose de vaccin suffise est entrée en vigueur le 11 juillet 2016.
- Le vaccin est moins immunogène chez les enfants, particulièrement avant l'âge de 2 ans, les femmes enceintes et les personnes infectées par le VIH. Dans ces situations, une seconde injection vaccinale pourra être discutée en cas d'exposition persistante au risque.

- Indications en zone d'endémie : vaccination des enfants à l'âge de 9 mois en association avec le vaccin rougeole dans le cadre des programmes nationaux de vaccination soutenus par l'initiative fièvre jaune OMS/UNICEF/GAVI et vaccination de masse en cas d'épidémie. En contexte d'épidémie et de contrainte sur les stocks vaccinaux, une vaccination à dose réduite (1/5e de dose) donne de très bons résultats à court terme avec 98 % de séroconversion.
- Indications chez les voyageurs en fonction du niveau de risque (figures 9 et 10, tableaux 9 et 10). La liste des pays où la vaccination est nécessaire est régulièrement mise à jour par l'OMS.

Tableau 7. Effets secondaires du vaccin contre la fièvre jaune

Effets secondaires	Remarques
Réaction fébrile, céphalées, réaction locale	A partir de J3-J4, bénignes : 0 à 42 %
Réaction allergique à l'œuf ou à la gélatine	0,8-1,8/100 000 en population générale
Encéphalite post-vaccinale (invasion virale ou auto-immune)	0,4-0,8/100 000 en population générale 1,4-1,8/100 000 chez les + de 60 ans
Syndrome viscérotrope avec atteinte multiviscérale	Taux de létalité de 60 % 1/10 millions de doses (Brésil) 0,4/100 000 doses (voyageurs) risque x 4 chez > 60 ans (voyageurs)

Figure 9. Recommandation de vaccination FJ en Afrique (CDC 2017)

Figure 10. Recommandation de vaccination FJ en Amérique (CDC 2018)

Tableau 8. Contre-indications de la vaccination contre la fièvre jaune	
Allergie à l'œuf ou à la gélatine (traces d'ovalbumine/constituant du vaccin)	Prick test (injection de 1/10 de dose puis dose totale si absence de réaction) Désensibilisation
Enfants âgés de moins de 9 mois (vaccin vivant atténué)	Vaccination possible de 6 à 9 mois en cas de fort risque d'exposition
Femmes enceintes et allaitantes (vaccin vivant atténué)	Contre-indication théorique : contamination fœtale très rare sans anomalie du fœtus Vaccination possible en cas de fort risque d'exposition Interruption de grossesse non proposée en cas de vaccination par inadvertance d'une femme enceinte En cas d'allaitement, préconisation de suspension de ce dernier pendant 2 semaines
Déficit immunitaire congénital ou acquis	Patients infectés par le VIH ayant moins de 200 CD4/µl, corticothérapies prolongées ou à forte dose, immunosuppresseurs, chimiothérapies
Pathologie thymique, thymectomie	Risque de complications viscérales

Tableau 9. Pays à risque de fièvre jaune et pays exigeant la vaccination (OMS 2021)

Pays à risque de transmission de FJ (* pays à faible risque)		Pays exigeant la vaccination FJ des voyageurs en provenance de pays à risque de transmission				Pays exigeant la vaccination des voyageurs en provenance de tous les pays
Angola	Guyana	Afrique du Sud	Erythrée	Maldives	Rwanda	Angola
Argentine	Guyane française	Albanie	Eswatini	Malte	St Barthélémy	Bénin
Bénin	Kenya	Algérie	Ethiopie	Martinique	Ste Hélène	Burkina Faso
Bolivie	Libéria	Antigua-Barb.	Fidji	Mauritanie	Ste Lucie	Burundi
Brésil	Mali	Antilles néerl.	Gambie	Mayotte	St Kitts-Nevis	Cameroun
Burkina Faso	Mauritanie	Arabie saoud.	Grenade	Montserrat	St Martin	Congo
Burundi	Niger	Aruba	Guadeloupe	Mozambique	St Vincent Gren.	Côte d'Ivoire
Cameroun	Nigeria	Australie	Guatemala	Myanmar	Samoa	Gabon
Colombie	Ouganda	Bahamas	Guinée	Namibie	Sao Tomé	Ghana
Congo	Panama	Barhein	Guinée équatoriale	Népal	Sénégal	Guinée-Bissau
Côte d'Ivoire	Paraguay	Bangladesh	Guyana	N. Calédonie	Seychelles	Guyane française
Equateur	Pérou	Barbade	Haïti	Nicaragua	Singapour	Mali
Erythrée*	RCA	Belize	Honduras	Nigeria	Somalie	Niger
Ethiopie	RDC	Bolivie	Iles Salomon	Nioué	Sri Lanka	Ouganda
Gabon	Rwanda*	Bonaire	Inde	Oman	Suriname	RCA
Gambie	Sao Tomé*	Botswana	Indonésie	Pakistan	Tchad	RDC
Ghana	Sénégal	Brunei	Iran	Panama	Thaïlande	Sierra Leone
Guinée	Sierra Leone	Cambodge	Irak	Papouasie NG	Trinité-Tobago	Soudan
Guinée-Bissau	Somalie*	Cap-Vert	Jamaïque	Paraguay	Uruguay	Soudan du Sud
Guinée équatoriale	Soudan	Chine	Jordanie	Pitcairn	Vénézuela	Togo
	Soudan du Sud	Christmas	Kenya	Polynésie Fr.	Wallis et Futuna	
	Suriname	Colombie	Libéria	RPD Corée	Zambie	
	Tanzanie*	Costa Rica	Madagascar	Rép. Dominicaine	Zimbabwe	
	Tchad	Cuba	Malawi	RU Tanzanie		
	Togo	Curaçao	Malaisie			
	Trinité Tobago	Dominique				
	Venezuela	Equateur				
	Zambie*	Egypte				
		El Salvador				
		Emirats AU				

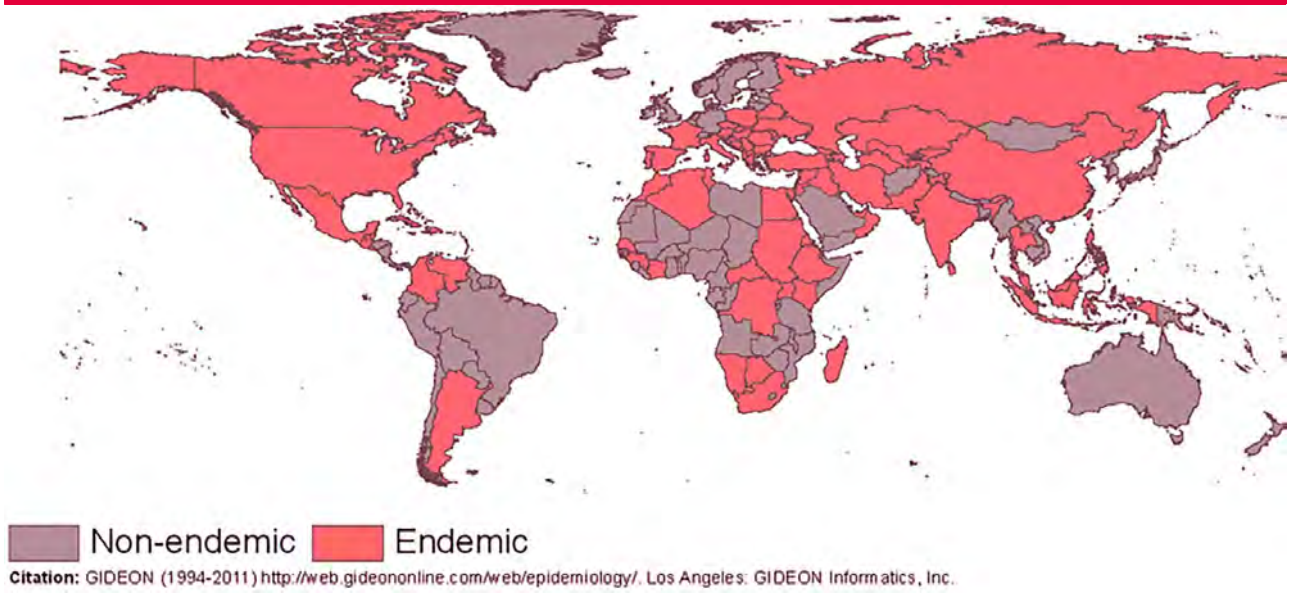
Tableau 10. Vaccination des voyageurs contre la fièvre jaune
Vaccination dans un centre de vaccinations internationales (CVI) agréé
Délivrance d'un certificat de vaccination international
Validité à partir de J10 après la primo-vaccination et pour la vie entière du sujet vacciné (OMS 2016)
Deuxième injection à envisager en cas de primo-vaccination chez un enfant < 2 ans, une femme enceinte, une personne infectée par le VIH, ou en cas de séjour dans un pays où existe une circulation active du virus (épidémie)
Respect des contre-indications (tableau 8)
Vaccination des personnes de plus de 60 ans que s'il existe un risque avéré de FJ (figures 9 et 10)
Certificat médical en cas de contre-indication
Conseil de mesures individuelles de protection antivectorielle : répulsifs le jour et en début de soirée (*Aedes* diurnes)
Les cas de FJ sont exceptionnels chez les voyageurs

9. Autres arboviroses tropicales

9.1. Fièvre/encéphalite West Nile

- Le virus West Nile (WN), virus du Nil occidental, est un Flavivirus (*Flaviviridae*) isolé en 1937 en Ouganda. Les réservoirs et hôtes amplificateurs sont des oiseaux sauvages. La transmission est assurée par des Culex (complexe *Culex pipiens*). Les chevaux et l'homme peuvent être infectés par ce vecteur mais la faible virémie chez eux ne permet pas qu'ils l'infectent à leur tour (impasse épidémiologique). La transmission verticale est possible chez les Culex. Des transmissions par la transfusion sanguine ont été rapportées.
- Cette arbovirose est en expansion. Sa distribution couvre tous les continents sauf l'Antarctique, surtout l'Europe du Sud et Centrale, le pourtour méditerranéen, la Russie et, depuis 1999, les Etats Unis et le continent nord-américain. En milieu tropical et subtropical, cette arboviroses touche l'Afrique, le Proche et le Moyen-Orient (figure 11).
- Les virus WN ont un tropisme pour le système nerveux où ils prolifèrent dans les neurones et les cellules gliales, entraînant une réponse immune cytotoxique contre les cellules infectées, une inflammation périvasculaire et des nodules de la microglie.
- L'infection, asymptomatique dans 80 % des cas, se manifeste soit par une fièvre pseudo-grippale, éruptive dans la moitié des cas, soit par une affection neurologique fébrile se traduisant par une méningite, une myélite avec paralysie flasque ou une méningo-encéphalite grave.
- Le diagnostic repose sur les tests sérologiques des arbovirus (voir paragraphe 4) en particulier la détection d'IgM en ELISA dans le sérum et le LCR, l'IH et la séro- neutralisation (en comparant deux sérums à J4 et durant la période de convalescence), la PCR et la culture en phase virémique (2 jours avant et 4 jours après le début de la maladie). Les IgM sériques spécifiques persistent pendant plus d'un an. Le virus est rarement identifié dans le LCR.
- Le traitement est symptomatique, aucun traitement antiviral n'a montré d'effet sur la mortalité. Un quart des cas d'encéphalite est mortel.
- La prévention repose sur la lutte antivectorielle (voir paragraphe 6.1) et la protection individuelle : répulsifs, limitation de l'exposition en dehors des habitation. Des vaccins inactivés et ADN sont utilisés chez les chevaux. Il n'y a pas de vaccin adapté à l'usage humain.

Figure 11. Répartition de la fièvre West Nile



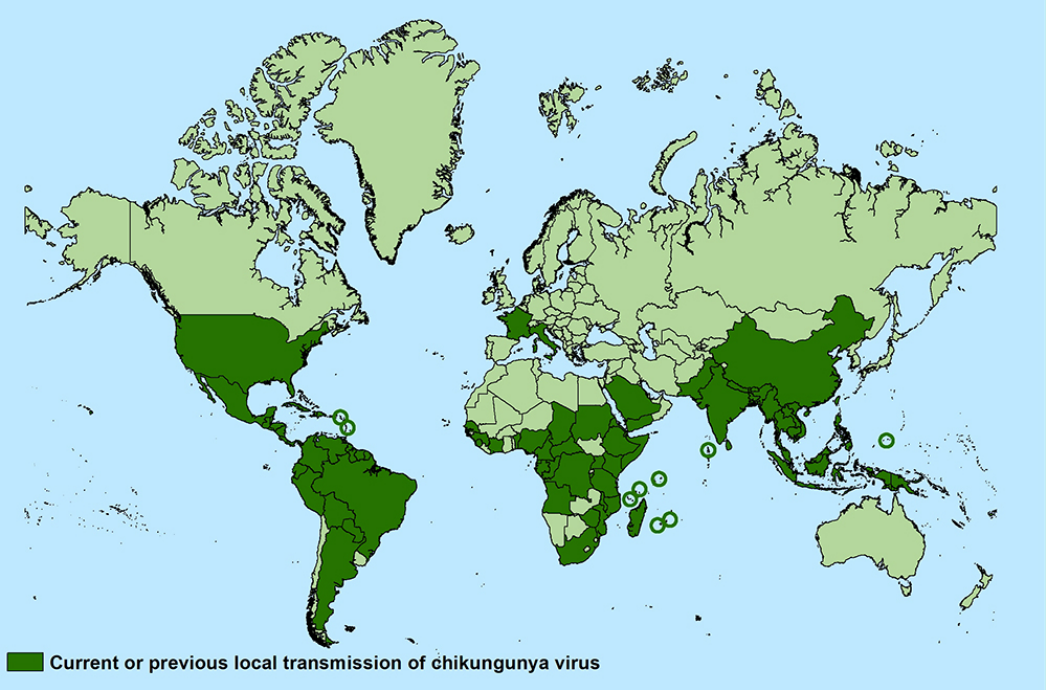
9.2. Chikungunya

Le virus Chikungunya (CHIK) est un Alphavirus (*Togaviridae*) transmis par des Aedes (*Aedes aegypti* et *Ae. albopictus*) isolé initialement en Tanzanie en 1953, responsable d'une fièvre aiguë, souvent éruptive et accompagnée d'arthralgies sévères.

- Un cycle enzootique selvatique faisant intervenir des singes et des moustiques de forêt intéresse presque toute l'Afrique ; en Asie du Sud-Est, le cycle est entretenu par des moustiques péridomestiques et l'homme.
- *Aedes albopictus* est devenu ces dernières années un vecteur redoutablement efficace du fait d'une mutation virale. Ainsi l'arrivée de voyageurs infectés dans une zone où ce moustique est présent risque de déclencher une épidémie.
- La zone d'endémie couvre l'Afrique, l'Océan Indien, l'Inde et l'Asie du Sud-Est et, depuis 2013, l'Amérique latine et les îles du Pacifique (figure 12). La prévalence réelle des fièvres dues au virus CHIK est mal connue, faute de laboratoires de référence dans de nombreux pays tropicaux et de la confusion fréquente avec la dengue du fait de la similarité des symptômes (fièvre algique), de la transmission par les mêmes vecteurs et de la superposition des aires de répartition. Les dernières grandes épidémies sont celle partie d'Afrique de l'Est (Kenya) en 2004, vers les îles de l'ouest de l'Océan Indien en 2005-2006 (Comores, Réunion,...) avec une transmission majoritairement par *Aedes albopictus*, celle survenue en 2006-2007 en Inde avec plus de 1,5 millions de cas et une transmission par *Ae. aegypti* et *Ae albopictus* et enfin celle qui a concerné en 2013-15 les Antilles puis toute l'Amérique latine avec plus d'un million de cas, puis les îles du Pacifique.
- La maladie se traduit par une fièvre algique dengue-like (« la maladie qui brise les os ») marquée par des arthralgies sévères et prolongées et des ténosynovites. Des éruptions maculo-papuleuses ou bulleuses (nourrissons) ont été décrites lors de l'épidémie à la Réunion en 2005. Des cas graves d'hépatite, d'encéphalite et de chocs ont été signalés lors des dernières épidémies. Des encéphalites ont aussi été observées chez des nouveau-nés de mères virémiques au moment de l'accouchement. L'influence du terrain sur le taux de létalité a été bien identifiée à la Réunion : gravité chez les personnes âgées, les patients diabétiques, alcooliques, cardiaques ou porteurs d'une maladie chronique du foie. Des formes chroniques suivant la primo infection peuvent survenir dans 20 à 30 % des cas et sont trés invalidantes (arthralgies et arthrite persistantes).
- Le diagnostic biologique est utile pour différencier le CHIK de la dengue : RT-PCR pendant la virémie (J1-J7), sérologie ELISA IgM après J7. Les réactions croisées avec les autres alphavirus sont fréquentes.
- Le traitement n'est que symptomatique : antalgique, antipyrétiques. Un surdosage en paracétamol participe à l'atteinte hépatique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient avoir un rôle aggravant, l'utilisation d'une corticothérapie systémique doit être prudente au cours d'arthralgies invalidantes prolongées. Le recours à une prescription spécialisée au méthotrexate ou à des biothérapies doit être discuté en cas d'évolution vers un rhumatisme inflammatoire chronique (voir le site web "Prise en charge du Chikungunya" en fin de chapitre).

- Plusieurs candidats vaccins sont actuellement en cours de développement, dont un vaccin vivant atténué récent dont la phase 3 a montré une bonne immunogénicité et une bonne tolérance.

Figure 12. Zones où des cas de Chikungunya ont été rapportés (cas importés exclus) (CDC 2020)



9.3. Fièvre de la Vallée du Rift

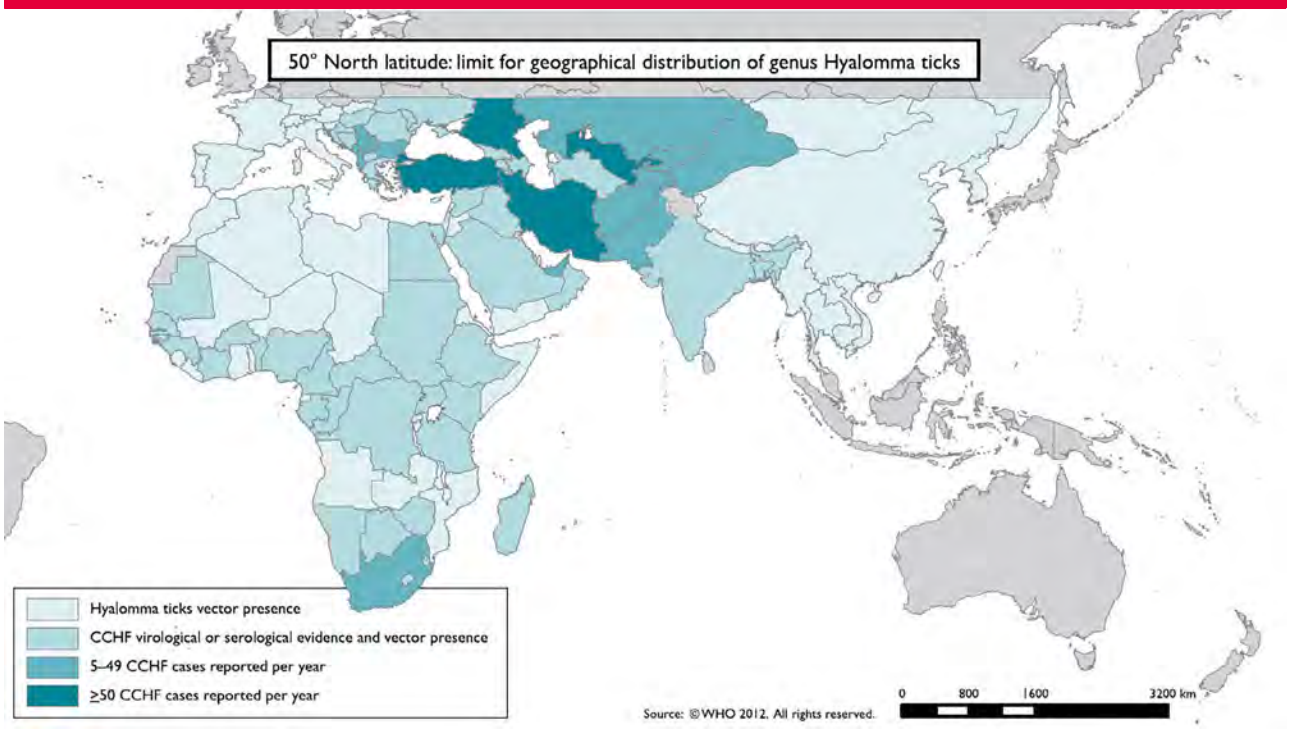
- La fièvre de la Vallée du Rift (FVR) est due à un Phlebovirus (*Bunyaviridae*) découvert en 1930 en Afrique de l'Est. Des animaux sauvages (buffles) en sont probablement le réservoir. Le cheptel (bovins, ovins, caprins) assure l'amplification virale. La transmission fait intervenir plusieurs espèces de vecteurs (Aedes, Culex, accessoirement simulies, Culicoïdes, Anophèles).
- De petites épizooties s'observent chez le bétail, surtout en saison humide avec des avortements et une forte mortalité par atteinte hépatique et rénale, en particulier chez les moutons. Les cas observés chez les chameaux sont mieux tolérés. Les cas sporadiques ou les petites épidémies humaines touchent surtout les éleveurs, les vétérinaires, les employés d'abattoir et les bouchers contaminés par aérosol et contact direct. La contamination interhumaine directe n'est pas signalée.
- La FVR, initialement limitée au continent africain, est en extension. Elle a été d'abord observée au Kenya et en Tanzanie puis en Afrique du Sud, au Soudan, en Egypte, en Mauritanie, à Madagascar, aux Comores, à Mayotte ainsi qu'hors d'Afrique depuis 2000, en Arabie Saoudite et au Yémen (figure 13).
- En dehors des formes inapparentes et pseudogrippales bénignes, la FVR peut être responsable de formes graves : méningo-encéphalite, signes hémorragiques, hépatite, rétinite aiguë avec cécité, mort dans 10 à 20 % des cas (voir le chapitre « Fièvres hémorragiques virales »).
- Le diagnostic repose sur les méthodes de détection des IgM et d'antigènes, sur la PCR et la culture propres aux arboviroses (paragraphe 4).
- Le traitement est surtout symptomatique, la ribavirine a une activité antivirale prouvée dans des modèles animaux, mais son intérêt dans les formes graves chez l'homme reste à documenter.
- Des vaccins vivants atténués ou inactivés sont utilisés chez le bétail. Un vaccin inactivé en 3 doses (J0, J7, J28, rappel à M12), non homologué, a pu être utilisé à titre expérimental chez le personnel des laboratoires et les militaires exposés et plusieurs vaccins candidats sont en évaluation. Des mesures de protection contre la transmission par le sang sont recommandées chez le personnel soignant et de laboratoire.

Figure 13. Répartition de la Fièvre de la Vallée du Rift
(CDC 2016)

9.4. Fièvre hémorragique Crimée-Congo

- Le virus Crimée-Congo (CC) est un Nairovirus (*Bunyaviridae*) infectant de nombreux animaux réservoirs : bétail (Zébu), oiseaux (Calao, Hérons), rongeurs. Sa transmission se fait par des tiques, en particulier celles du genre Hyalomma. Cette zoonose entraîne des avortements et une forte mortalité chez le bétail, en particulier chez les moutons.
- Le virus CC et les tiques vectrices sont répandus en Europe orientale (description de la maladie en Crimée en 1944), au Moyen-Orient, en Asie et en Afrique (figure 14). Des cas sporadiques et des flambées épidémiques concernent l'homme, contaminé par contact avec le bétail malade et ses produits, par les tiques infectées (morsure ou écrasement) et plus rarement de façon nosocomiale. Les éleveurs, les bouchers, les personnels de santé sont particulièrement à risque.
- Dans sa forme mineure, la fièvre CC se limite à un syndrome grippal avec troubles digestifs, injection conjonctivale, hépatomégalie. La forme grave se traduit par un syndrome hémorragique mortel dans 30 % des cas (CCHF).
- Le diagnostic repose sur le dosage d'IgM spécifiques en ELISA, la détection d'antigènes viraux ou la PCR.
- Le traitement symptomatique est associé à la ribavirine en cas de fièvre hémorragique.
- La transmission nosocomiale impose des mesures strictes d'isolement et de protection des personnels de santé et de laboratoire (voir chapitre « Fièvres hémorragiques virales ».
- La prévention est limitée à la protection individuelle des professionnels à risque par les répulsifs car la lutte antivectorielle contre les multiples espèces de tique est difficile. Un vaccin inactivé est utilisé sur une petite échelle en Europe orientale, car préparé sur cerveau de souris et non exempt d'effets secondaires.

Figure 14. Répartition de la fièvre Crimée-Congo (d'après OMS 2012)



9.5. Encéphalite japonaise

- L'encéphalite japonaise (EJ) est la plus fréquente des encéphalites dues aux arbovirus et la seule contre laquelle une vaccination est largement utilisée.
- Elle est due à un Flavivirus (*Flaviviridae*). Le réservoir est aviaire (certaines chauve-souris sont aussi incriminées) et l'hôte amplificateur est le porc. La transmission est assurée par des Culex (surtout *Culex tritaeniorhynchus*). L'homme (surtout l'enfant) est infecté en milieu rural humide (mousson, rizières) et, du fait de la faible virémie, est une impasse épidémiologique.
- L'EJ est en expansion. Identifiée au Japon en 1935, elle a ensuite été rapportée dans une zone allant du Pakistan à l'Est du Japon et de la Chine au Nord de l'Australie (figure 15). Plus de trois milliards de personnes sont exposées. Des épidémies ont été signalées dans le Pacifique (îles de Guam et de Saipan), probablement à partir de vecteurs infectés importés par des avions. L'OMS estime que 68 000 cas surviennent chaque année dans le monde dont 10 à 20 000 sont mortels.
- Cliniquement dans les formes sévères (1 cas sur 250), après une phase fébrile non spécifique, apparaissent des signes méningés, des convulsions, une confusion puis des paralysies flasques, un syndrome parkinsonien, des signes d'encéphalites, un coma précédant la mort (voir le chapitre « Méningo-encéphalites »).
- Le traitement est symptomatique. Aucun traitement antiviral ne permet de réduire la létalité qui est en moyenne de 30 % en cas d'encéphalite. La moitié des survivants a des séquelles neurologiques à type de troubles cognitifs et du langage.
- Le diagnostic repose sur la recherche d'antigènes spécifiques dans le sérum et le LCR (capture d'IgM en ELISA, tests rapides) et la PCR.
- La lutte antivectorielle contre les *Culex* étant difficile en zone rurale, la prévention repose surtout l'abattage des porcs en cas d'épidémie et sur la vaccination des populations en zone d'endémie ainsi que des voyageurs exposés.

- Il existe plusieurs vaccins spécifiques :
  - Un vaccin inactivé par le formol préparé sur tissus dérivés de cerveaux de souris, qui a vocation à être remplacé par les 3 autres types de vaccin, en raison en particulier du risque d'effets secondaires neurologiques.
  - Un vaccin vivant atténué, préparé avec la souche SA 14-14-2 sur cellules de rein de hamster, bon marché, est utilisé en Chine et dans un nombre croissant de pays asiatiques. Il entraîne peu d'effets secondaires.
  - Un vaccin vivant atténué chimérique, utilisant des séquences de la souche SA 14-14-2 et la souche 17D du vaccin anti-amaril, préparé sur cellules Vero. Initialement homologué en Australie, il est utilisé dans nombre de pays asiatiques, et est bien toléré.
  - Un vaccin inactivé, préparé avec la souche purifiée SA 14-14-2 sur cellules Vero entraîne la production d'anticorps protecteurs chez 98 % des vaccinés par 2 doses à 28 jours d'intervalle. Ce vaccin onéreux est surtout utilisé chez les voyageurs (tableau 11).

Figure 15. Répartition de l'encéphalite japonaise

Tableau 11. Vaccination des voyageurs contre l'encéphalite japonaise	
Risque d'EJ chez les voyageurs	1/1 million de voyageurs occidentaux 1/5 000 /mois en zone rurale en saison de transmission
Indications	Séjour en zone d'endémie (figure 15), en milieu rural de cultures irriguées, en période de transmission, avec activités de plein air Autorisé dès l'âge de 2 mois
Type de vaccin	Souche SA 14-14-2 sur cellules Vero + hydroxide d'alumine sans thiomersal et sans gélatine : Ixiaro®
Schéma vaccinal	J0-J30 (schéma accéléré J0-J7 chez les 18-65 ans)
Efficacité	1 semaine après les 2 doses
Contre-indications	Hypersensibilité à un composant du vaccin, grossesse par précaution
Durée d'immunisation	Rappel à 12-24 mois, puis à 10 ans
Effets secondaires	Mineurs
Association avec autres vaccins	Possible
Mesures de prévention associées	Utilisation des répulsifs, d'une moustiquaire de lit

9.6. Le virus Zika est un Flavivirus (*Flaviviridae*) transmis essentiellement par piqûre d'*Aedes*, mais aussi par *Anopheles*, *Mansonia*, *Culex* et *Eretmapodites*. Des transmissions non vectorielles sont possibles : transfusion, materno-fœtale, sexuelle. Le virus est découvert en 1947 chez un singe macaque rhésus de la forêt Zika en Ouganda. La première grande épidémie est survenue dans le Pacifique (île de Yap en Micronésie) en 2007. Depuis, plusieurs flambées épidémiques ont été signalées, en Polynésie française en 2013-2014, puis surtout au Brésil puis sur toute l'Amérique latine et les Antilles en 2015-2016.

Cliniquement, 70 à 80% des formes sont inapparentes. Sinon le tableau est proche d'autres arboviroses (dengue, Chikungunya,…) avec fièvre d'intensité variable, parfois absente, éruption maculo-papuleuse débutant au visage, extensive, parfois prurigineuse. S'y associent : céphalées, conjonctivite, hyperhémie conjonctivale, arthrite ou arthralgies (mains et chevilles). D'autres signes sont rapportés : digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du transit), neurologiques (vertiges), myalgies, douleurs rétro-oculaires, douleurs pharyngées, aphtes, toux. La résolution est spontanée en 4 à 7 jours.

Des complications neurologiques avec syndrome de Guillain-Barré ont été rapportées en Polynésie Française en 2013. L'épidémie qui a débuté au Brésil en 2015 a permis de mettre en évidence des infections fœtales à l'origine d'anomalies du développement neurologique / cérébral, en particulier des microcéphalies, d'autant plus fréquentes que l'atteinte foetale était précoce pendant la grossesse.

Les données biologiques standard sont essentiellement une leuconeutropénie et une thrombopénie. Comme pour les autres arboviroses, le diagnostic de certitude repose sur la recherche du virus par RT-PCR au cours des 3 - 7 premiers jours dans le sang et jusqu'au 10e jour dans les urines. La séroconversion est retardée et la recherche d'anticorps ne permet pas toujours de distinguer cette infection d'une dengue (réactivité croisée).

Le traitement reste symptomatique en évitant aspirine et antiinflammatoires non stéroïdiens (risques hémorragiques potentiels). Il n'y a pas de vaccin disponible et seule la lutte antivectorielle est essentielle, associée aux mesures de protection individuelle. Pour les femmes enceintes, il est recommandé d'éviter tout séjour en zone à risque et, en cas de voyage du partenaire dans une telle zone, d'avoir des rapports sexuels protégés pendant toute la fin de la grossesse. Dans cette même situation, en cas de projet de grossesse, des rapports protégés seront préconisés pendant 6 mois après le retour du partenaire (ou après son infection clinique), le virus pouvant être excrété dans le sperme pendant 3 à 6 mois.

9.7. L'encéphalite Saint Louis (ESL) est due à un Flavivirus (*Flaviviridæ*) transmis par des *Culex* à partir de réservoirs aviaires. Surtout présente en Amérique du Nord, elle est aussi responsable de cas sporadiques en Amérique du Sud, en Amérique Centrale, à Haïti et dans la Caraïbe. Elle se traduit soit par des céphalées fébriles, soit par une méningite, soit par une encéphalite mortelle (voir le chapitre « Méningo-encéphalites »).

9.8. Les encéphalites équines sont observées en Amérique du Nord et dans des zones tropicales et subtropicales du Nouveau Monde. Elles sont dues à des Alphavirus (*Togaviridæ*).

L'encéphalite Equine du Venezuela (VEE) a comme réservoir des rongeurs. On observe un cycle zoonotique en forêt humide assuré par des *Culex* et des épidémies en zone rurale par amplification chez les chevaux avec des anophèles comme vecteurs. L'aire de répartition va de la Bolivie au Mexique. Les épidémies touchent surtout la Colombie et le Venezuela. Un vaccin vivant atténué est en cours d'évaluation.

L'encéphalite équine de l'Ouest (WEE) a comme réservoir des oiseaux. La transmission par des *Culex* entraîne de épizooties chez les chevaux, hôtes amplificateurs. La zone d'endémie concerne, outre l'Ouest nord-américain, l'Argentine, le Brésil et le Mexique. La majorité des infections sont asymptomatiques. L'encéphalite est plus fréquente chez l'enfant (1 cas pour 50 infections) que chez l'adulte (1/1 000 infections). La gravité est maximale chez les personnes âgées.

L'encéphalite équine de l'Est (EEE), a comme réservoir les oiseaux. La transmission est assurée par des Aedes et des Culiseta. La zone d'endémie concerne, outre l'Est nord-américain, le Mexique, le Panama, le Brésil, l'Argentine, la Dominique et la Jamaïque. Des infections sporadiques touchent les chevaux et l'homme chez qui les encéphalites sont graves et responsables de séquelles.

9.9. La fièvre O'Nyong Nyong (ONN) est due à un Alphavirus (*Togaviridae*) proche du virus Chikungunya, transmis entre les humains par des anophèles (*Anopheles funestus* et *Anopheles gambiae*). Il n'y a pas de réservoir animal. Le virus ONN circule en Afrique sub-saharienne, de l'Ouest et surtout de l'Est en Ouganda, au Kenya et en Tanzanie. Lors de vastes épidémies avec des taux d'attaque atteignant 70 %, les symptômes sont voisins de ceux de l'infection par le virus Chikungunya, les adénopathies cervicales sont fréquentes.

9.10. La fièvre de la vallée de Kyasanur (VK), due à un Flavivirus (*Flaviviridae*), a été identifiée en Inde (Karnataka, ex Mysore) en 1957. Le cycle selvatique concerne les rongeurs et les singes. La transmission est assurée par des tiques (*Haemaphysalis spinigera*). Le virus circule dans le Sud-ouest de l'Inde. Les cas humains, ruraux, sont sporadiques ou épidémiques. La maladie ressemble à la fièvre jaune avec, dans les formes graves, des atteintes hépatiques, rénales et un syndrome hémorragique. Cinq à 10 % des cas sont mortels. Des séquelles oculaires sont possibles. Un vaccin inactivé est disponible en Inde.

9.11. Arboviroses tropicales « mineures » (tableau 12)

Tableau 12. Arboviroses tropicales mineures

Virus	Genre	Réservoir	Vecteur	Répartition	Clinique
Alkhurma	Flavivirus	Inconnu	Tiques	Arabie Saoudite, Egypte, Djibouti	Fièvre hémorragique
Virus de la fièvre à phlébotomes	Phlébovirus	Vecteur et homme	*Phlebotomus papatasi*	Méditerranée, Proche et Moyen-Orient, Egypte, Inde du Nord	Syndrome grippal bénin
Koutango	Flavivirus	Rongeurs	Tiques	Sénégal, Centrafrique	Fièvre, céphalées, éruption
Mayaro	Alphavirus	Singes	Hæmagogus	Trinidad (1954) Amérique du Sud	Fièvre algique, arthralgies prolongées
Oropouche	Bunyavirus	Singes (Oiseaux?)	Culicoïdes Culex	Amazonie	Fièvre, éruption, arthromyalgies
Orungo	Orbivirus	Singes	Aedes Culex	Afrique Centrale et Ouest (Sénégal, Gambie, RCI)	Fièvre, céphalées
Ross River	Alphavirus	Homme en période épidémique	Culex Aedes	Nord et Est de l'Australie Pacifique Sud	Fièvre, arthralgies persistant plusieurs mois Polyarthrite épidémique
Sepik	Flavivirus	Inconnu	Mansonia	Papouasie-Nouvelle Guinée	Fièvre
Sindbis	Alphavirus	Oiseaux	Culex	Egypte, Afrique de l'Est et du Sud, Eurasie, Océanie	Fièvre, arthralgies, éruption

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Règlement Sanitaire International OMS :
https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241580496

Guide OMS/TDR 2013 pour la prise en charge clinique de la dengue :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85736/1/9789242504712_fre.pdf?ua=1

Fièvre jaune. Aide-mémoire OMS mai 2019 :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever

Prise en charge du Chikungunya :
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-Chikungunya-recommandations_SPILF_2014.pdf

Vaccin anti-encéphalite japonaise : position de l'OMS, février 2015
https://apps.who.int/iris/handle/10665/242325

Guide OMS 2016 de prise en charge clinique des cas de fièvre hémorragique virale :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272720/9789242549607-fre.pdf

Guide pratique sur l'application du règlement relatif au transport des matières infectieuses OMS 2015-2016 :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183962/WHO_HSE_GCR_2015.2_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Flambées épidémiques OMS :
https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news

Voyages internationaux et santé OMS, vaccination fièvre jaune :
https://www.who.int/publications/i/item/9789241580472

Initiative fièvre jaune OMS/UNICEF/GAVI :
http://www.gavi.org/support/nvs/yellow-fever/
https://www.who.int/initiatives/eye-strategy

Infections par les Filovirus, les Arenavirus et les Hantavirus

Les principes de prise en charge communs à toutes les fièvres hémorragiques virales (FHV) sont traités dans le chapitre « Fièvres hémorragiques virales ».

1. Infections à Filovirus

1.1. Épidémiologie

Les infections humaines à filovirus sont dues à deux genres viraux, les virus Ebola et Marburg qui sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire, caractérisés par une morphologie filamenteuse, unique en virologie (*Filoviridae*). Ces deux genres viraux partagent de nombreuses similitudes et comptent parmi les agents pathogènes les plus virulents pour l'espèce humaine. Ils sont responsables de fièvres hémorragiques associées à un taux de létalité élevé, exclusivement en Afrique (hors cas importés). L'absence totale, jusqu'à récemment, de traitement et de vaccins a conduit à les classer parmi les agents pathogènes de classe 4 (voir le site web "Agents biologiques" en fin de ce chapitre). Depuis leurs découvertes respectives en 1967 (Marburg) et 1976 (Ebola), plus d'une trentaine d'épidémies humaines, des cas sporadiques et quelques accidents de laboratoire ont été rapportés.

Les virus Ebola et Marburg sont considérés comme des armes biologiques de catégorie A dans la nomenclature des agents potentiels de bioterrorisme.

1.1.1. Ebola

Identifié en 1976, le virus Ebola comporte 5 espèces. Quatre d'entre elles circulent en Afrique (Zaïre, Soudan, Forêt de Taï, Bundibugyo) et sont pathogènes pour l'homme. La cinquième espèce, Ebola-Reston, identifiée en 1989 chez des singes macaques provenant des Philippines puis plus récemment chez des porcs, est considérée comme non pathogène pour l'homme. Jusqu'au début des années 2010, des cas de maladie à virus Ebola survenaient sous forme d'épidémies en foyer touchant de 100 à 400 personnes dans des zones reculées en République Démocratique du Congo (RDC), au Congo, au Gabon, au Soudan et en Ouganda (figures 1, 2 et 3). Entre fin 2013 et début 2016 est survenue, la plus grande flambée épidémique de maladie à virus Ebola à ce jour, avec plus de 28 000 cas et plus de 11 000 décès. Détectée initialement en Guinée, cette épidémie s'est étendue à la Sierra-Leone et au Liberia. Elle fut la première survenant en Afrique de l'Ouest, hors du berceau historique centrafricain. Depuis, la RDC a connu plusieurs épidémies, dont une de grande ampleur dans les provinces du Nord Kivu et de l'Ituri entre 2018 et 2020. Avec près de 3500 cas et 2300 décès, elle fut la deuxième plus importante jamais enregistrée. La dernière épidémie en date, totalisant une vingtaine de cas, est survenue en Guinée forestière entre février et juin 2021, dans la région où avaient été détectés les premiers cas de l'épidémie de 2013-2016. La plupart des épidémies et la totalité de celles de grande ampleur ont impliqué l'espèce Ebola Zaïre.

1.1.2. Marburg

Isolé en 1967 à partir de singes verts importés d'Ouganda à l'occasion d'un accident de laboratoire survenu en Allemagne (Marburg) et en Serbie (Belgrade), le virus Marburg a été responsable de cas sporadiques en Afrique (RDC, Kenya, Afrique du Sud) et de flambées épidémiques en RDC de 1998 à 2000, puis en Ouganda en 2012, 2014 et 2017 et enfin en Guinée en 2021 (premier et unique cas signalé en Afrique de l'Ouest). Au total, la maladie à virus Marburg a été à l'origine d'environ 600 cas humains et 500 décès (figures 3 et 4).

Le réservoir primaire de ces filovirus, inconnu jusqu'à récemment, est constitué de chauves-souris frugivores vivant dans des forêts d'Afrique Centrale. Des cas d'infections par le virus Marburg ont été décrits chez des individus ayant fréquenté des mines et des grottes hébergeant des chauves-souris. Les chauves-souris excrètent le virus dans leurs urines et la salive. Les primates non humains et les antilopes initialement incriminés en tant que réservoirs potentiels du virus sont en réalité des hôtes victimes d'épizooties qui précédent les flambées épidémiques humaines (virus Ebola) et pouvant jouer le rôle de réservoirs secondaires à l'origine de contaminations humaines.

Figure 1. Répartition géographique des épidémies de maladie à virus Ebola par espèces (Source CDC)

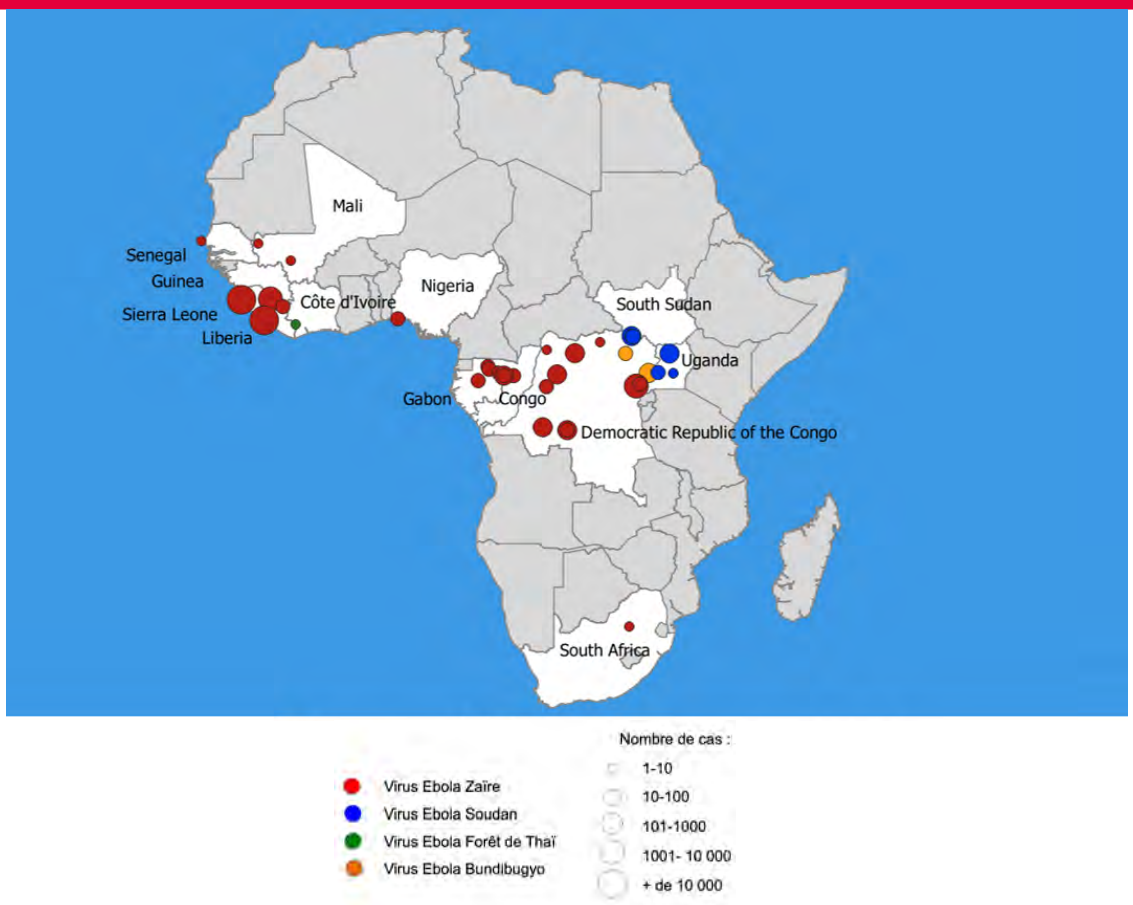
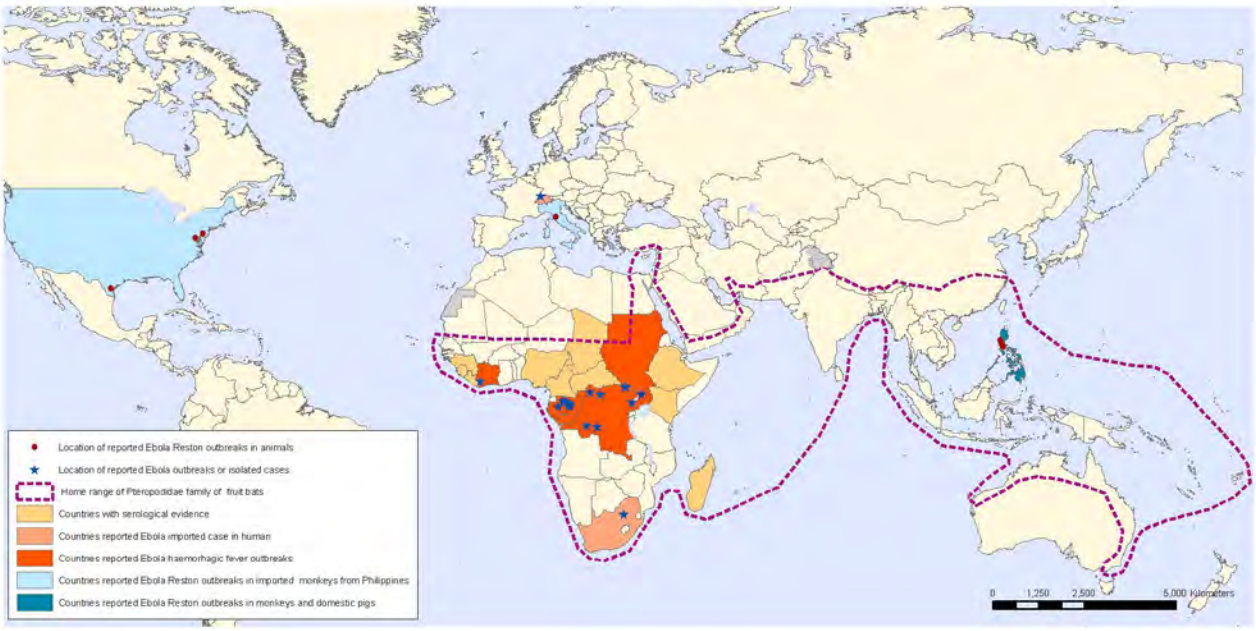
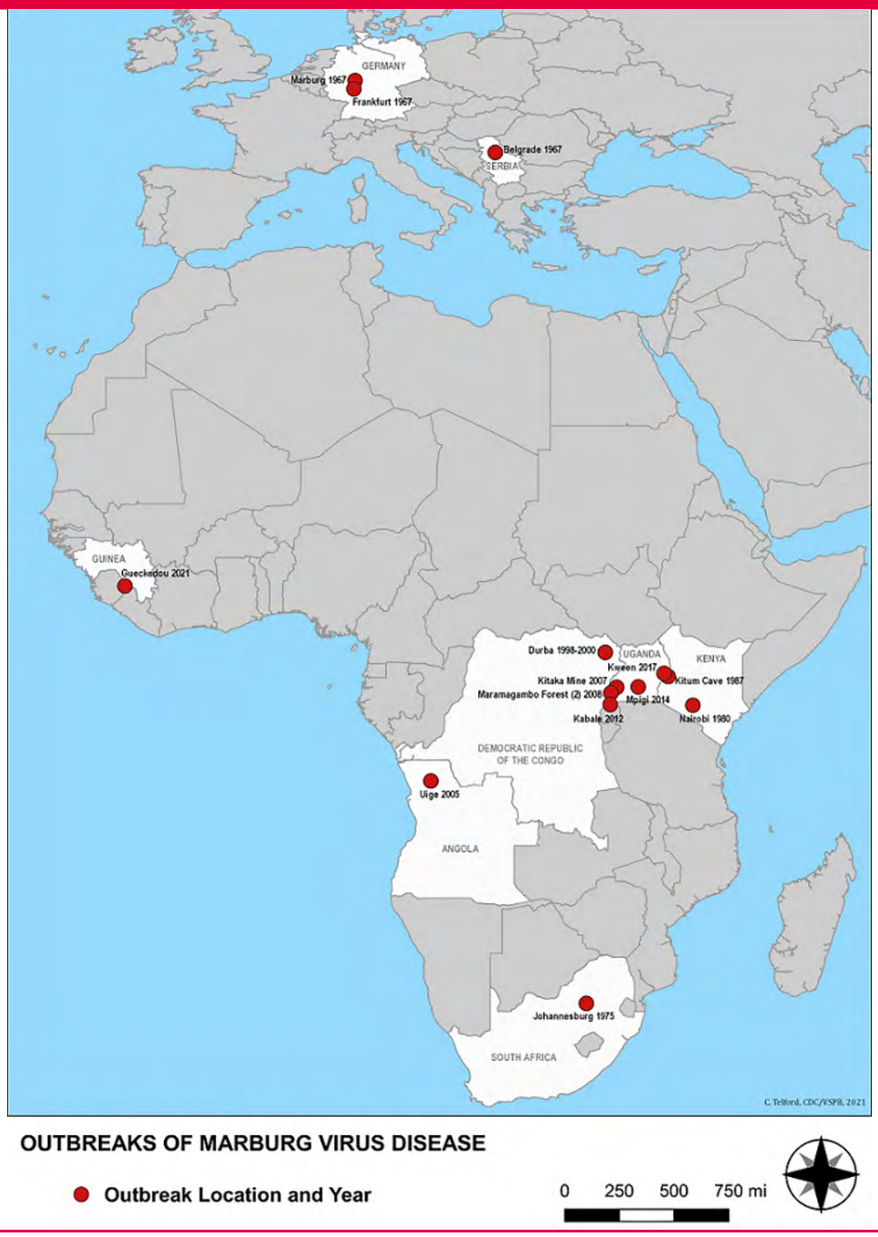


Figure 2. Risque de diffusion du virus Ebola dans le monde (Source OMS)



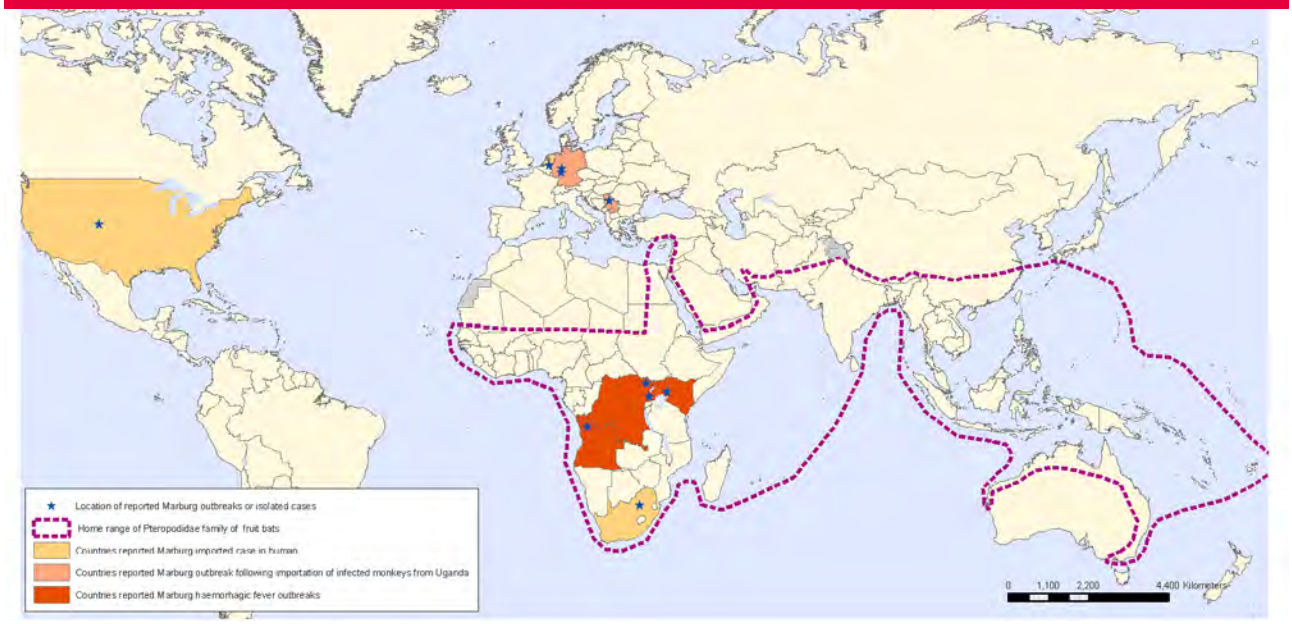
Habitat des chauves-souris frugivores de la famille des *Pteropodidae*

Figure 3. Répartition géographique des épidémies de maladie à virus Marburg (Source CDC)



www.gov.uk/guidance/ebola-and-marburg-haemorrhagic-fevers-outbreaks-and-case-locations#historic-map-of-outbreaks

Figure 4. Risque de diffusion du virus Marburg dans le monde (OMS)



La transmission initiale des filovirus à l'humain se fait par contact avec des produits biologiques d'animaux infectés. La transmission interhumaine secondaire se fait lors de contacts directs avec des liquides biologiques infectés (sang, salive, vomissures, excrétas) au niveau de la peau lésée et les muqueuses (virus Ebola). Une transmission respiratoire par aérosols de liquides biologiques est possible, tandis que la possibilité d'une transmission aérienne directe du virus ne fait pas consensus.

La transmission indirecte fait intervenir les instruments de soins et les matériels souillés.

Ces modalités expliquent la survenue de contaminations en milieu familial et communautaire (rites funéraires) et les amplifications nosocomiales en milieux de soins.

Le taux de létalité varie selon le genre et l'espèce de filovirus : 25 à 88 % pour les infections par le virus Marburg, de 50 à 70 % pour Ebola-Soudan et Ebola-Zaïre.

1.2. Physiopathologie

Les cellules dendritiques et les macrophages présents dans la peau et les muqueuses sont les cibles initiales des filovirus. Ensuite, dans les tissus et les organes internes, les virus se multiplient dans les organes lymphoïdes secondaires et les hépatocytes puis, en phase terminale, ils infectent les cellules endothéliales, épithéliales et les fibroblastes. Les infections à filovirus s'accompagnent d'un dysfonctionnement de l'immunité innée : orage inflammatoire de cytokines et secrétions de protéines virales qui neutralisent l'immunité innée. Dans les formes létales, l'immunité adaptative est également altérée avec une déplétion des cellules lymphoïdes dans les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, une apoptose intravasculaire des lymphocytes T et B et des cellules NK et surtout l'absence de production d'IgG spécifiques.

1.3. Clinique

Les caractéristiques cliniques de ces deux infections sont proches. Après une incubation moyenne de 4 à 9 jours (extrêmes de 2 à 21 jours), la maladie se déclare brutalement par de la fièvre associée à des céphalées, des nausées, des myalgies, une conjonctivite et une asthénie. Ces signes non spécifiques sont suivis 4 à 5 jours plus tard par des signes digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) et un exanthème. Secondairement, les manifestations hémorragiques (méléna, rectorragie, hématémèse, épistaxis, hémorragie conjonctivale, saignements aux points de ponction) surviennent à la seconde semaine de la maladie chez un tiers des patients. Les patients atteints de formes fatales décèdent dans un tableau de défaillance multiviscérale associant des troubles neurologiques, rénaux et hémodynamiques (choc). Dans les formes non fatales, la régression progressive de la fièvre et des symptômes s'accompagne d'une convalescence prolongée. La persistance de sanctuaires immunologiques peut être à l'origine de complications tardives chez les survivants à type d'uvéite, d'orchite et de manifesta-

tions neurologiques ou rhumatologiques. Le portage des virus Marburg et Ebola dans le sperme a été à l'origine de rares cas de transmission sexuelle. Sa durée est parfois prolongée et son intensité décline avec le temps.

Les infections à filovirus sont associées à des anomalies biologiques non spécifiques : leucopénie, lymphopénie et thrombopénie, cytolyse, rhabdomyolyse et à des troubles de l'hémostase à type de coagulation intravasculaire disséminée.

1.4. Diagnostic

En l'absence de spécificité des signes cliniques, le diagnostic de présomption repose sur un faisceau d'arguments :

- épidémiologiques : séjour en zone d'endémie ou d'épidémie connue ou présumée, actuelle ou passée (zone rurale souvent circonscrite) ; activité à risque : personnel soignant ou de laboratoire, chasse et/ou consommation de viande de brousse (primates non humains, antilopes), exposition à la salive ou aux excrétas de chauves-souris (grottes, mines), contact avec un malade, soins ou toilette funéraire à un proche décédé de « diarrhée rouge » ;
- cliniques : apparition de manifestations hémorragiques (épistaxis, gingivorragie, diarrhée), échec d'un traitement antipaludique et antibiotique, apparition secondaire d'une cytolyse hépatique (ASAT), d'une thrombopénie profonde.

Il faut éliminer les principaux diagnostics différentiels, le paludisme en particulier (voir le chapitre « Fièvres hémorragiques virales »).

Le diagnostic de certitude est virologique :

- diagnostic direct : mise en évidence du génome par amplification génique (RT-PCR) sur les liquides biologiques (sang, urines, salive) et les tissus (biopsie cutanée), détection d'antigène viral par test immuno-enzymatique (ELISA) ou test rapide immunochromatographique; ces méthodes rapides et sensibles sont utiles à la phase précoce de la maladie ou la virémie est élevée et les anticorps indétectables ; l'isolement du virus en culture reste le gold standard, il est réservé aux laboratoires de référence de niveau de sécurité P4 ;
- diagnostic indirect : mise en évidence d'IgM dans la première semaine d'évolution ou bien d'IgG spécifiques à la phase évoluée de la maladie, en sachant qu'ils peuvent être absents dans les formes graves ; en cas de guérison, les anticorps IgG persistent plus de 10 ans.

1.5. Traitement

Un traitement symptomatique précoce et bien conduit réduit la létalité des infections à filovirus. Il associe une réhydratation, l'équilibre électrolytique, un traitement des défaillances d'organes et la prise en charge des infections associées (paludisme en particulier). Aucun traitement étiologique n'est disponible pour l'infection par le virus Marburg. Des thérapeutiques expérimentales (antiviraux, immunothérapie) ont été évaluées lors des grandes épidémies récentes de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest puis en RDC.

L'essai PALM, conduit en RDC de 2018 à 2019, a évalué l'efficacité de plusieurs thérapeutiques spécifiques au cours de la maladie à virus Ebola-Zaire : l'antiviral remdesivir, l'anticorps monoclonal Mab114 (ansuvimab-zykl), et le cocktail de trois anticorps monoclonaux REGN-EB3 (atoltivimab, maftivimab et odesivimab-ebgn). Le groupe contrôle recevait un autre cocktail de trois anticorps monoclonaux, le ZMapp, précédemment testé lors de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest. Suite à la démonstration d'une réduction de la mortalité chez les patients traités par le Mab114 (Ebanga) ou le cocktail REGN-EB3 (Inmazeb), ces spécialités ont été homologués aux Etats-Unis fin 2020 par la Food and Drug Administration (FDA). A ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible pour les infections à virus Ebola non-Zaïre ou à virus Marburg.

1.6. Prévention

Plusieurs candidats vaccins contre le virus Ebola ont été testés récemment en post-exposition dans l'entourage des cas (vaccination en ceinture) en Afrique. Le vaccin Ervebo basé sur le virus recombinant de la stomatite vésiculeuse exprimant la glycoprotéine d'enveloppe d'Ebola-Zaïre (rVSV/ZEBOVΔG-GP), est à ce jour le seul vaccin dont l'efficacité a pu être établie en situation de riposte épidémique (vaccination en ceinture). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2020 en France pour la protection des professionnels susceptibles d'être exposés au virus Ebola ainsi que pour la vaccination post-exposition des sujets contacts à la suite de la déclaration d'un cas sur le territoire national. La même année, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a recommandé l'autorisation d'une stratégie vaccinale mixte consistant à administrer de façon séquentielle Zabdeno (Ad26.ZEBOV), vaccin vectorisé par un adenovirus humain non pathogène

puis, 8 semaines plus tard, le vaccin Mvabea (MVA-BN-Filo), basé sur la souche modifiée du virus de la vaccine d'Ankara (ce dernier pourrait également conférer une protection contre le virus Marburg). Ce schéma long en 2 doses n'est néanmoins pas adapté pour un usage dans le cadre de la riposte à une épidémie déclarée. Si l'immunogénicité de cette stratégie est établie, son efficacité pour prévenir la maladie à virus Ebola reste inconnue. Plusieurs autres stratégies vaccinales sont toujours en cours d'évaluation.

Le contrôle du réservoir étant illusoire, la prévention des infections à filovirus repose sur des mesures de lutte complémentaires :

- la régulation du commerce de la viande de brousse ;
- le respect des précautions standard en milieu de soins afin d'éviter la transmission interhumaine et nosocomiale ;
- la mise en place de programme spécifiques « information, éducation et communication » (IEC) dans les communautés des zones endémiques ;
- l'éviction du contact avec les chauves-souris (mines, grottes) ;
- le renforcement de la surveillance épidémiologique animale et humaine.

1.7. Prophylaxie post exposition

Le taux de transmission du virus Ebola en cas de contact à haut risque peut atteindre 50 à 80%. Le recours à la vaccination en anneaux des contacts d'individus infectés par le virus Ebola est une arme efficace pour aider au contrôle d'une épidémie. Cette stratégie atteint en revanche ses limites quand il s'agit de protéger un individu exposé du risque d'infection symptomatique en raison du délai nécessaire à l'obtention d'une immunité protectrice.

Les anticorps monoclonaux dirigés contre la glycoprotéine du virus Ebola Zaïre ayant montré une certaine efficacité pour le traitement curatif de la maladie à virus Ebola (paragraphe 1.5), l'anticorps monoclonal Mab114 (ansuvimab-zykl) et le cocktail de trois anticorps monoclonaux REGN-EB3 (atoltivimab, maftivimab et odesivimab-ebgn) pourraient constituer une arme très efficace en prophylaxie post-exposition chez des contacts à haut risque. Cette efficacité est cependant limitée au seul virus Ebola Zaïre. S'agissant des autres espèces de virus Ebola (Soudan et Bundibugyo principalement), aucune stratégie thérapeutique ou prophylactique, y compris en utilisant les deux antiviraux favipiravir et remdesivir, n'a fait l'objet d'une quelconque évaluation clinique à ce jour.

2. Infections à Arenavirus

2.1. Épidémiologie

On regroupe sous cette terminologie un ensemble de fièvres hémorragiques virales causées par des virus à ARN monocaténaire enveloppés du genre Arenavirus (famille des *Arenaviridae*). À l'exception du virus Tacaribe dont le réservoir est les chauves-souris, ce sont toutes des zoonoses transmises à l'homme par des rongeurs. On distingue deux groupes selon leur antigénicité et leur distribution géographique (tableau 1) :

- les Arenavirus du Nouveau Monde responsables d'épidémies saisonnières dans les zones rurales d'Amérique du Sud : virus Junin en Argentine, virus Machupo et Chapare en Bolivie, virus Sabia au Brésil, virus Guanarito au Venezuela ;
- les Arenavirus de l'Ancien Monde qui comptent deux virus pathogènes à l'origine de fièvre hémorragiques chez l'humain : le virus de Lassa, chef de file dont il existe plusieurs sous-types ayant chacun une répartition géographique distincte et le virus Lujo découvert en Zambie et en Afrique du Sud. D'autres virus circulent en Afrique mais leur caractère pathogène pour l'humain est discuté (Mobala, Ippy, Mopeia). Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CML), de distribution mondiale et responsable de méningites aseptiques, ne sera pas abordé dans ce chapitre.

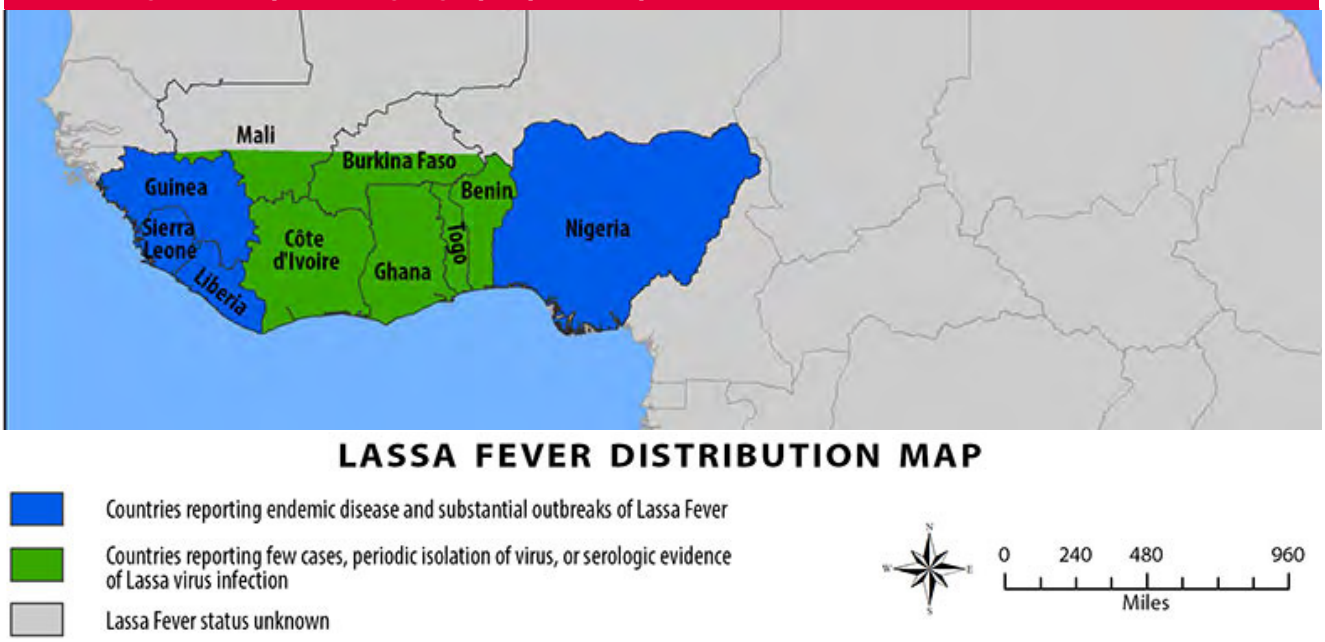
Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques (FH) virales à *Arenaviridæ*				
Famille	**Virus**	**Maladie**	**Répartition géographique**	**Réservoir**
Arenaviridae de l'Ancien Monde	Lassa Lujo Ippy Mopeia Mobala	FH de Lassa	Afrique Centrale et de l'Ouest Zambie, Afrique du sud République Centrafricaine Mozambique République Centrafricaine	Rongeurs
Arenaviridae du Nouveau Monde	Junin Machupo Guanarito Sabia Chapare	FH d'Argentine FH de Bolivie FH du Venezuela FH du Brésil FH de Bolivie	Argentine Bolivie Venezuela Brésil Bolivie	

Le réservoir de ces FHV est constitué de différentes espèces de rongeurs, en particulier les rongeurs du genre *Mastomys* présent dans les zones rurales d'Afrique et vivant à proximité immédiate voire au sein des habitations. Lorsqu'il est infecté par un Arenavirus, le rongeur l'élimine de façon chronique par ses sécrétions (salive, urines, matières fécales). La transmission à l'homme se fait par contact direct ou indirect (inhalation de poussières contaminées) avec des excréments d'animaux infectés ou lors du dépeçage de rongeurs infectés. La transmission interhumaine survient lors de contacts directs avec le sang, les liquides biologiques, les secrétions et excrétas d'une personne infectée. La transmission par aérosol est discutée. Le défaut d'application des précautions standard dans les structures de santé explique historiquement l'importance des cas nosocomiaux lors des flambées épidémiques. En contexte communautaire, la transmission interhumaine semble en revanche jouer un rôle marginal ce qui distingue notablement les infections à arenavirus des infections à filovirus.

La fièvre de Lassa est endémique en Afrique de l'Ouest (figure 5). On distingue deux zones hyperendémiques qui connaissent régulièrement des recrudescences épidémiques d'ampleur en saison sèche : le Nigeria à l'Est et la Guinée, le Sierra Leone et le Liberia à l'Ouest. Selon l'OMS, 300 000 à 500 000 infections, dont 5 000 décès, surviennent chaque année en Afrique de l'Ouest. Les études de séroprévalence montrent des incidences élevées de 20 à 70 % dans certaines zones rurales de Guinée, Sierra Leone, Liberia et Nigeria. Des cas sporadiques ont été décrits en Côte d'Ivoire, au Ghana, au Mali et au Burkina Faso.

Le risque d'importation chez le voyageur est faible mais réel, la FHV de Lassa a été décrite à ce jour chez une quarantaine de voyageurs, ce qui en fait la plus importée de toutes les fièvres hémorragiques virales. Des cas de transmission secondaire en zone non endémique ont été rapportés dès le début des années 1970 aux Etats-Unis (équipe du laboratoire à l'origine de la découverte du virus) et plus récemment en 2016 en Allemagne chez un employé des pompes funèbres.

Figure 5. Répartition géographique des épidémies de fièvre à virus Lassa (Source CDC)



Les facteurs favorisant les épidémies de FH de Lassa sont multiples :

- climatiques (pluviométrie et saisonnalité) ;
- écologiques (modification de l'habitat du réservoir animal) ;
- humains : urbanisation des zones rurales, insalubrité, mouvements de population.

2.2. Physiopathologie

Le virus pénètre par le tractus digestif, une abrasion de la peau ou les voies respiratoires et se retrouve rapidement dans les ganglions lymphatiques pour se multiplier et ensuite envahir le système cellulaire réticulo-endothélial. Le virus est alors à l'origine de lésions vasculaires et entraîne une hypovolémie sanguine. Atteintes lymphatiques, hémorragies localisées et/ou nécrose cellulaire se retrouvent dans de nombreux organes (reins, encéphale, foie). L'infection s'accompagne de troubles de la perméabilité capillaire expliquant le tableau d'anasarque. Une thrombopénie est observée de manière très inconstante et ne semble pas constituer le mécanisme prédominant des manifestations hémorragiques. Enfin, le syndrome neurologique tardif pourrait être multifactoriel, une infection du système nerveux central par le virus Lassa étant possible et parfois documentée à l'occasion d'une ponction lombaire. La production d'anticorps neutralisant est faible, inconstante et tardive. L'immunité cellulaire spécifique joue un rôle central dans le contrôle de l'infection et la prévention des manifestations sévères.

2.3. Clinique (FH de Lassa)

Les formes asymptomatiques et pauci-symptomatiques pourraient représenter jusqu'à 80 % des formes cliniques. Après une période d'incubation de 10 jours (extrêmes : 3 - 21 jours), la forme typique évolue en trois phases. La première phase, non spécifique, se présente comme une fièvre associée à des céphalées, une pharyngite, des myalgies et une asthénie. Des troubles digestifs aspécifiques sont fréquemment observés. Elle fait discuter les nombreux diagnostics différentiels dont le paludisme (voir le chapitre « Fièvres hémorragiques virales »). Au-delà de 7 à 8 jours d'évolution, la seconde phase est marquée par l'apparition de signes hémorragiques muqueux (épistaxis, hémorragies sous-conjonctivales, gingivorragies, hématurie microscopique) et d'un œdème du cou et de la face, inconstants mais évocateurs. Des signes neurologiques peuvent être observés : confusion, troubles de la vigilance, convulsions, surdité (5 à 30 % des cas). La troisième phase caractérise les formes graves de la maladie, elle conduit à un décès entre la deuxième et la troisième semaine dans un tableau de défaillance multiviscérale (SDRA, insuffisance rénale) associé à une anasarque et parfois un choc hémodynamique. Cette FHV semble plus particulièrement sévère chez les femmes enceintes (risque élevé de décès maternel, de fausse couche spontanée, de mort fœtale *in utero*, d'accouchement prématuré et de décès néonatal) et les enfants (tableau d'anasarque). Contrairement à l'idée un temps répandue selon laquelle l'extraction fœtale précoce conditionnait le pronostic maternel, une approche obstétricale conservative est tout à fait possible. L'évolution, le plus souvent favorable,

est marquée par une convalescence prolongée et des séquelles neurosensorielles dont la fréquence n'est pas connue avec précision. La létalité globale est estimée à 1 à 2 %, elle est plus élevée, à environ 15 %, chez les sujets hospitalisés. Les facteurs de gravité suivants sont communément admis : l'âge élevé, l'existence d'une défaillance rénale, d'une cytolyse (hépatique sévère), d'une virémie élevée, la présence de manifestations hémorragiques ou neurologiques.

2.4. Diagnostic

L'importance des formes asymptomatiques et l'absence de spécificité des signes cliniques rendent compte de la difficulté du diagnostic en dehors de flambées épidémiques. Il faut y penser en cas d'exposition à des rongeurs de l'espèce *Mastomys*, en cas de fièvre ne répondant pas à un traitement antipaludique ou antibiotique, chez les proches d'un malade suspect de FHV et les personnels de santé.

Le diagnostic de certitude est virologique.

- Diagnostic direct : mise en évidence du génome par RT-PCR, sur les liquides biologiques (sang, urines, salive) et les tissus, détection d'antigène viral par technique ELISA ou immunochromatographique (sensible en cas de virémie élevée). L'isolement du virus en culture reste le gold standard, il est réservé aux laboratoires de référence de niveau de sécurité P4.
- Diagnostic indirect (sérologie) : mise en évidence en ELISA d'IgM dans la première semaine d'évolution ou bien d'IgG spécifiques à la phase évoluée de la maladie, en sachant qu'ils peuvent être retardés.

2.5. Traitement

Aux côtés des traitements symptomatiques, l'administration de ribavirine par voie parentérale est recommandée dans la fièvre de Lassa. Les données sous-tendant cette pratique sont issues d'un unique essai clinique réalisé au début des années 1980 dont le schéma expérimental et les conclusions sont controversés. A ce jour, aucun traitement spécifique n'a démontré son efficacité de manière indiscutable. Un essai randomisé de phase II comparant la sécurité et la tolérance de l'antiviral favipiravir à celle de la ribavirine dans le traitement de la fièvre de Lassa a été lancé en août 2021 dans deux hôpitaux nigérians (NCT04907682). Les Arenavirus du Nouveau Monde relèvent également d'un traitement par la ribavirine et/ou par plasma de convalescent selon l'agent impliqué, avec une efficacité inconstante.

2.6. Prévention

La lutte contre les FHV à Arenavirus est difficile, elle repose sur les mesures complémentaires suivantes :

- contrôle du réservoir animal : éviction et lutte contre les rongeurs (éviter leur consommation, stockage adapté de la nourriture, nettoyage péri-domestique, élimination des rongeurs) envisageable sur des périodes de temps et des zones limitées ;
- respect des précautions standard et isolement des cas suspects de FHV dans les structures de santé adaptées afin de prévenir les transmissions interhumaines et nosocomiales.

2.7. Prophylaxie post exposition

Certains auteurs ont proposé l'administration de ribavirine en cas de contact à haut risque avec un patient infecté par le virus Lassa. Le Nigeria Centre for Disease Control recommande quant à lui l'administration de la ribavirine orale dans cette situation. Ces recommandations reposent sur une analogie avec l'efficacité de la ribavirine pour le traitement curatif de la fièvre de Lassa (paragraphe 2.5). De plus, des travaux récents portant sur des modèles rongeurs suggèrent que l'efficacité potentielle de la ribavirine reposerait davantage sur un effet cytoprotecteur que sur son activité antivirale sur le virus Lassa. Enfin, bien que la ribavirine possède une activité antivirale clinique chez l'individu infecté par le virus Lassa, les schémas posologiques recommandés chez l'homme, tant en prophylaxie post-exposition que pour le traitement curatif de la maladie, ne sont jusqu'ici étayés par aucune étude pharmacocinétique. Parmi les médicaments utilisables dans ces deux indications, le favipiravir est celui dont le développement clinique est le plus avancé. Il s'est avéré efficace en traitement post-exposition chez le macaque et est en cours d'évaluation dans un essai de phase II au Nigeria pour le traitement curatif (paragraphe 2.5).

3. Infections à Hantavirus

3.1. Épidémiologie

Les hantaviroses sont des anthropozoonoses cosmopolites transmises par les rongeurs. Elles sont responsables chaque année de plusieurs milliers de cas de fièvres hémorragiques à syndrome rénal ou de syndrome cardiopulmonaire dans le monde. Considérées comme des maladies émergentes, elles sont caractérisées par leur polymorphisme clinique, leur sévérité variable et la difficulté du diagnostic.

Les Hantavirus sont des virus à ARN enveloppés classés en différents sérotypes/génotypes qui forment le genre Hantavirus dans la famille des *Bunyaviridae*.

Tous les Hantavirus sont hébergés par des rongeurs, mais seuls quelques types pathogènes ont été isolés chez l'humain : les virus Sin nombre, Black Creek Canal, Bayou, Monogahela et New York en Amérique du Nord, Choclo en Amérique Centrale, Andes, Araraquara, Bermejo, Castelo do Sonhos, Juquitiba, Laguna Negra, Maciel/Lechiguanas, Oran, Rio Mamoré en Amérique du Sud responsables de la forme américaine sévère «Hantavirus Cardio Pulmonary Syndrome» (HCPS), les virus *Hantaan, Amur* et *Séoul* responsables de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR) en Asie (plus de 150 000 cas/an) et dans les Balkans (figure 6), les virus *Puumala, Saaremaa* et *Dobrava* responsables de FHSR d'expression clinique modérée (néphropathie épidémique) en Europe (tableau 2 et figure 7). En Afrique, peu de données sont disponibles sur les cas humains mais des études de séroprévalence prouvent leur existence.

Figure 6. Distribution géographique des principaux Hantavirus à l'origine de maladies humaines

HCPS = syndrome cardiopulmonaire à Hantavirus ; HFRS = fièvre hémorragique avec syndrome rénal ; NE = néphropathie épidémique
Figure extraite de : Tobias Manigold, Pablo Vial. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. Swiss Med Wkly. 2014 Mar 20;144:w13937.doi: 10.4414/smw.2014.13937.

Figure 7. Répartition des Hantavirus sur le continent américain

Tableau 2. Principaux Hantavirus d'intérêt clinique, hôtes naturels et pathogénicité chez l'homme

Hantavirus	Rongeurs	Région	Syndrome
Type *Sin nombre*	*Sigmodontinae*	Amérique	HPS
Type *Hantaan*	*Murinae*		
Dobrava	*Apodemus flavicolis*	Balkans	FHSR
Hantaan	*Apodemus agriarius*	Asie, Balkans	FHSR
Séoul	*Rattus norvegicus* *Rattus rattus*	Asie, Monde	FHSR
Type *Puumala*	*Arvicolinae* *Clethrionomys glareolus*	Europe, Russie Balkans	FHSR (néphropathie épidémique)

Le réservoir est constitué de trois familles de rongeurs (tableau 2) et chaque *Hantavirus* est associé à une espèce unique de rongeurs chez lesquels il produit une infection prolongée asymptomatique. L'homme se contamine essentiellement par voie respiratoire à partir d'aérosols de poussières contenant les excrétas du rongeur. Plus rarement, par contact direct avec les cadavres d'animaux ou par morsures. Il n'y a pas de transmission interhumaine.

L'expansion des hantaviroses est favorisée par les modifications climatiques et environnementales qui influencent la répartition géographique et la dynamique des rongeurs (figure 7).

3.2. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. Le virus se multiplie dans les cellules de l'endothélium vasculaire, il n'est pas cytolytique. Cette atteinte de l'endothélium vasculaire explique les fuites plasmatiques à l'origine d'hémorragies ou de syndrome de choc. La forte réaction immune associée est à l'origine de réactions inflammatoires via les cytokines qui se déroulent électivement dans le rein ou le poumon selon le tropisme des souches.

3.3. Clinique

L'expression clinique est variable selon le tropisme pulmonaire ou rénal de la souche et il faut souligner l'importance sous estimée des formes pauci-symptomatiques (tableau 3). La durée d'incubation moyenne de la maladie est de 15 jours, avec des extrêmes de une à six semaines. Toutes les formes cliniques ont en commun un début brutal associant une fièvre élevée, des frissons, des myalgies, des céphalées, une altération de l'état général et une asthénie mimant un syndrome grippal. Dans la forme typique, les douleurs succèdent au syndrome grippal mais peuvent être au premier plan : lombalgies, dorsalgies, douleurs abdominales thoraciques qui peuvent faire évoquer une colique néphrétique fébrile, un ventre chirurgical, ou une urgence cardiorespiratoire.

Les signes visuels fugaces à type de myopie aiguë (« fièvre floue ») sont évocateurs de FHSR, ils doivent être recherchés systématiquement à l'interrogatoire.

L'atteinte rénale se manifeste par des lombalgies, une oligurie. Elle est fréquente dans les formes européennes à virus *Puumala* et doit être dépistée précocement devant une protéinurie et/ou une hématurie microscopique. L'insuffisance rénale aiguë est rare. L'ensemble fait discuter notamment une leptospirose.

La phase hypotensive, décrite à partir du cinquième jour, est surtout décrite dans les formes asiatiques. Elle peut réaliser un état de choc associé à des manifestations neurologiques.

Les signes hémorragiques sont le plus souvent modérés quand ils existent : épistaxis, pétéchies, hémorragie conjonctivale. Des syndromes hémorragiques majeurs avec hématurie macroscopique, hémoptysie, méléna, hémorragies cérébrales sont rencontrés en Asie. Ils ne sont pas corrélés pas à l'importance de la thrombopénie.

Dans les formes asiatiques et européennes, les manifestations respiratoires sont présentes dans un tiers des cas, mais discrètes.

Dans les formes américaines dues au virus de type *Sin nombre*, les manifestations cardio-respiratoires sont au premier plan. Elles peuvent conduire à une détresse respiratoire aiguë (SDRA) et/ou un choc. Il n'y a pas de signes hémorragiques ni d'atteinte rénale (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

L'évolution clinique, très variable, est marquée par une phase de convalescence prolongée de trois semaines à trois mois. Les séquelles rénales à type d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale sont rares.

La létalité varie de moins de 0,5 % pour les infections à virus *Puumala*, à 5 à 10 % pour les formes asiatiques et près de 40 % pour les syndromes HCPS liées aux virus de type *Sin nombre* circonscrit à l'Amérique.

Tableau 3. Comparaison des symptômes cliniques selon le type d'Hantavirus

Sérotype	***Puumala***	***Hantaan***	***Séoul***	***Sin nombre***
Hémorragies	+	+++	++	0
Atteinte rénale	++++	++++	++	0
Atteinte pulmonaire	+	+	0	++++
Choc %	0	++	++	+++
Mortalité (%)	0-1	2-10	0-1	40

+ : 0-10 % ; ++ : 10 à 50 % ; +++ : 50 à 90 % ; ++++ : > 90 %

3.4. Diagnostic

Le diagnostic de suspicion évoqué devant un syndrome grippal algique en zone d'endémie est renforcé par la notion d'une exposition à risque professionnelle ou de loisirs : activités forestières, manipulation du bois, manipulation de terre ou d'humus, activités exposant à la poussière : nettoyage de locaux fermés (grenier, grange, cave), travaux du bâtiment.

Certains signes biologiques sont évocateurs : thrombopénie précoce et protéinurie. L'hyperleucocytose est variable, élevée dans les formes sévères. Le syndrome inflammatoire est constant. L'insuffisance rénale est inconstante avec une élévation de la créatininémie dans un second temps. Une cytolyse modérée est retrouvée dans la moitié des cas.

Le diagnostic de certitude est sérologique. Il repose sur l'immunofluorescence indirecte et sur la recherche d'IgM et d'IgG par ELISA. Des tests rapides immunochromatographiques, moins sensibles, permettent la mise en évidence d'IgM. Les anticorps de type IgM sont détectés au cours de la première semaine après le début des symptômes et les IgG atteignent un maximum après 15 jours et persistent plus de 50 ans. En cas de résultat initial négatif, il est indispensable de réaliser un contrôle sérologique 15 à 30 jours plus tard (séroconversion, ascension des IgG).

L'isolement viral et les techniques d'amplification génique par RT-PCR à partir du sang de patients sont réservés à des laboratoires spécialisés de niveau P3.

3.5. Traitement

Le traitement symptomatique repose sur le maintien d'une hémodynamique stable et d'une diurèse efficace dans les formes sévères. Le recours à l'épuration extra-rénale est réservé aux exceptionnelles insuffisances rénales aiguës anuriques. L'aspirine et les anti-inflammatoires sont proscrits. Dans les syndromes HCPS, les techniques d'oxygénation par membrane extracorporelle sont utiles. La ribavirine est efficace sur les FHSR asiatiques. Elle est inutile dans les formes bénignes dues au sérotype *Puumala* et inefficace dans le HCPS.

3.6. Prévention

En l'absence de vaccins, la prévention repose sur deux types de mesures complémentaires :

- la lutte domiciliaire et péridomiciliaire contre les rongeurs ;
- l'éviction des situations à risque d'inhalation de poussières contaminées lors d'activités professionnels ou de loisirs en diminuant la mise en suspension de poussières (aération de locaux fermés avant nettoyage, humidification de la poussière, aspiration plutôt que balayage, port de masques).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Agents biologiques
https://bip.cnrs.fr/wp-content/uploads/2020/04/Guide-risques-biologiques-CNRS-Edition-mai-2017.pdf

Infections à Filovirus

Maladie à virus Ebola
https://www.who.int/fr/health-topics/ebola#tab=tab_1
https://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html

FHV Marburg
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease

Infections à Arenavirus

Infection à virus Lassa
https://apps.who.int/mediacentre/factsheets/fs179/fr/index.html
https://openwho.org/courses/fievre-de-lassa-introduction

Arenavirus
http://www.cdc.gov/vhf/virus-families/arenaviridae.html

Nigeria Centre for Disease Control. National Guidelines for Lassa Fever Case Management 2018
https://ncdc.gov.ng/themes/common/docs/protocols/92_1547068532.pdf

Infections à Hantavirus
https://www.cdc.gov/hantavirus/hfrs/index.html
https://www.cdc.gov/hantavirus/hps/index.html
http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Hantaviruses/

Rage

1. Épidémiologie

La rage est une zoonose virale des vertébrés à sang chaud, très répandue, responsable d'une encéphalomyélite mortelle transmise accidentellement à l'homme.

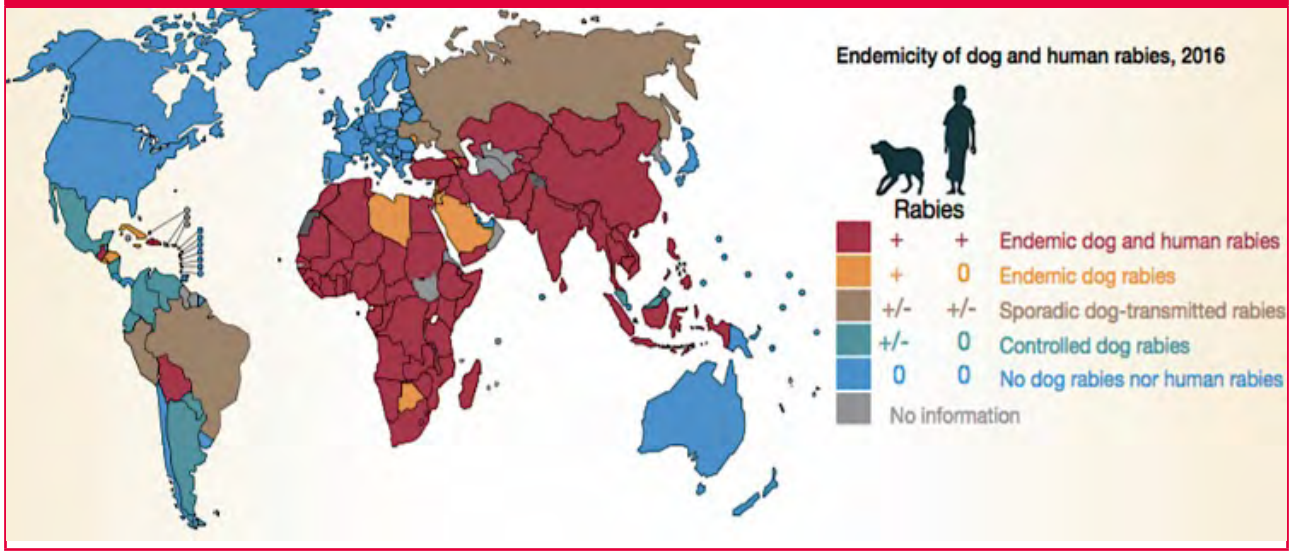
Elle est présente presque partout dans le monde (figure 1). Seuls quelques pays du nord de l'Europe, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon en sont exempts. Dans l'Océan Indien, les Comores et l'Ile Maurice sont indemnes de la rage.

Selon l'OMS, 3 milliards de personnes sont à risque de rage dans le monde, surtout en Asie (plus de 35 000 décès annuels du fait de la rage transmise par le chien soit environ 60 % du total mondial) et en Afrique (plus de 21 000 décès annuels soit environ 36 % du total mondial).

Quatre vingt pour cent des décès surviennent en zone rurale. Dans 40 % des cas de rage, les victimes de morsures de chien ont moins de 15 ans et 4 décès sur 10 concernent des enfants.

La rage touche des populations pauvres, souvent exclues des systèmes de santé performants. Au coût par décès prématuré s'ajoute un coût financier élevé du à la prophylaxie post exposition individuelle (équivalent à 31 j de salaire moyen en Asie et à 51 j en Afrique) et aux pertes de bétail infecté par la rage des chiroptères. C'est pourquoi la rage fait partie des maladies tropicales négligées (MTN) (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).

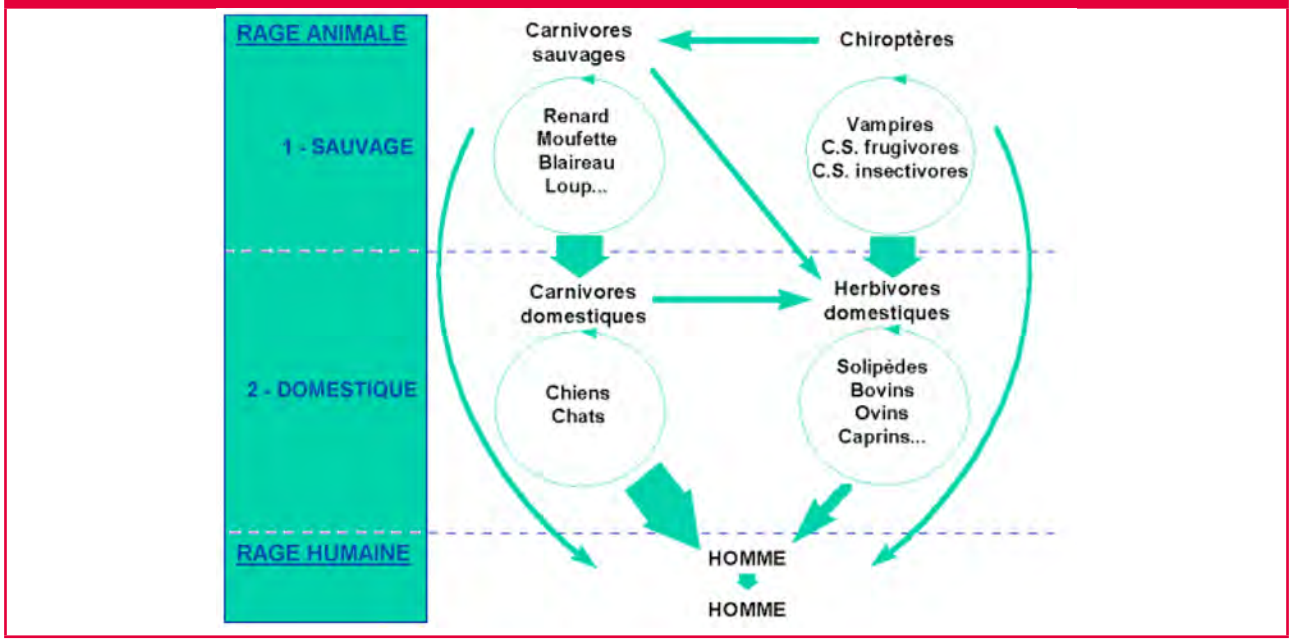
Figure 1. Pays à risque de rage canine (OMS 2016)



Il existe 3 types de rage selon le réservoir de virus animal (figure 2) :

- la rage canine, la plus fréquente (99 % des décès chez l'homme), liée à l'infestation des animaux domestiques, en particulier des chiens. Les chiens sont principalement à l'origine des cas mortels de rage humaine et représentent jusqu'à 99 % des cas de transmission à l'homme ;
- la rage sauvage ou rage des carnassiers : elle est prédominante chez les renards en Europe. D'autres mammifères sauvages peuvent être infectés (coyotes, ratons laveurs, chiens de prairie..). Ils sont à l'origine de la plupart des décès humains sur le continent américain, la transmission de la rage par les chiens étant presque totalement interrompue dans cette région. Les singes présentent un risque de transmission, surtout en Inde ;
- la rage des chiroptères (photo 1) dont la transmission se fait par morsure (vampires), parfois minimes et passant inaperçues. Ce type de rage est surtout observé aux Amériques. Il faut noter l'absence de symptômes chez les chiroptères.

Figure 2. Différents mode de contamination de la rage



Source : Atanasiu P et al. La rage. Etudes médicales 1979; 3 et 4

Photo 1. Chiroptères

L'agent responsable est un rhabdovirus neurotrope. C'est un virus enveloppé à ARN du genre Lyssavirus, de la famille des *Rhabdoviridae* dont 17 espèces ont été décrites (voir le chapitre « Classification des principaux virus pathogènes chez l'homme »). Le virus de la rage classique est du génotype 1. Ce virus est très sensible à la chaleur et aux antiseptiques. Il est rapidement détruit dans le milieu extérieur.

Sa transmission, salivaire, se fait par inoculation.

La pénétration transcutanée sur peau saine est impossible. L'inoculation se fait à partir d'un animal par :
- morsure ;
- léchage de muqueuse ou de plaies.

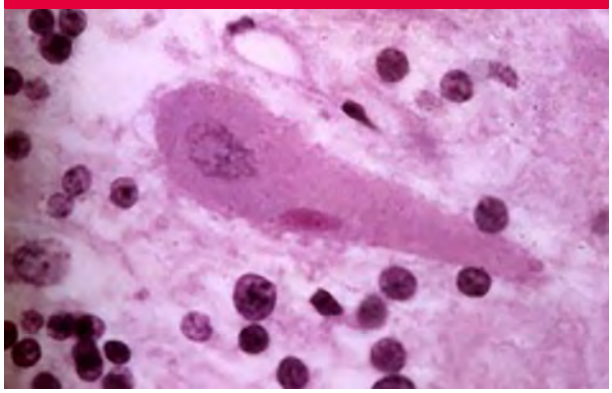
La transmission aérienne ou par transplantation d'organe est rarissime. Il n'y a pas de transmission inter humaine ni de contamination par l'ingestion de viande ou de laitages.

2. Physiopathologie

Dans l'organisme, le virus se multiplie au point d'inoculation dans les cellules musculaires pendant 3 à 4 jours, puis les virions pénètrent dans les terminaisons nerveuses périphériques par la plaque neuromusculaire.

A partir de là, la migration se fait vers le système nerveux central par les axones. Au niveau du système nerveux central, les virions vont se multiplier et être responsables d'une encéphalomyélite. Sur le plan histologique, la présence du virus détermine des lésions spécifiques appelées corps de Négri (photo 2).

Photo 2. Corps de Négri (histologie cérébrale)



Puis, il y a une diffusion tissulaire du virus vers les autres tissus, notamment vers les glandes salivaires.

3. Clinique

3.1. Type de description : rage furieuse (80 % des cas)

Elle est également appelée rage spastique ou rage diabolique.

L'incubation est variable, de 15 à 90 jours, parfois plus mais dure en moyenne 40 jours.

L'invasion est d'autant plus rapide que la porte d'entrée est :
- proche du système nerveux central, comme au niveau de la face ;
- riche en innervation, comme au niveau de la main.

Elle se manifeste par des paresthésies ou des fourmillements dans la région mordue.

La phase d'état réalise un tableau fébrile d'excitation psychomotrice majeure. Il s'agit d'une agitation de type maniaque faite de modifications du caractère ou du comportement. Le patient est agité et ne tient plus en place. Il crie, hurle, présente des mouvements anormaux, brise les objets, crache et cherche à mordre. L'hydrophobie (répulsion, agitation, cris a la vue de l'eau), quand elle existe, peut être considérée comme pathognomonique. Cette hydrophobie peut s'accompagner d'une contraction paroxystique du pharynx à la vue de l'eau ou au son de l'eau qui coule : c'est le spasme hydrophobique pouvant aboutir à des crises tétaniformes. La salivation est exagérée et la déglutition impossible. Il existe une atteinte neurovégétative faite de :
- sueurs abondantes ;
- arythmie cardiaque et hypoventilation.

L'évolution est mortelle en quelques jours. La mort survient inexorablement entre le troisième et le cinquième jour par défaillance cardio-respiratoire.

3.2. Formes cliniques

Il s'agit essentiellement de la rage paralytique. Elle est moins fréquente et réalise un syndrome paralytique avec :
- des douleurs des membres inférieurs accompagnées de paralysie flasque souvent ascendante ;
- des troubles sphinctériens ;
- une atteinte des paires crâniennes pouvant évoluer vers une atteinte cardiorespiratoire.

Son évolution se fait vers la mort mais beaucoup moins rapidement que lors de la forme furieuse. Le décès survient entre le 4e et le 12e jour par atteinte bulbaire (troubles de la déglutition, troubles ventilatoires).

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic positif

Il est évoqué cliniquement surtout dans la forme furieuse. De plus, la notion, à l'interrogatoire, de contact avec un animal suspect est un élément à prendre en compte. Le diagnostic de rage chez l'animal est fondamental pour entreprendre et guider la prophylaxie post exposition chez l'homme exposé à une contamination.

Il est confirmé biologiquement à partir du 10e jour des symptômes.

Le virus étant quasi-exclusivement neurotrope, sa recherche dans le sang ou le sérum a peu d'intérêt.

- Prélèvements chez l'homme : *pre mortem* : biopsie de peau, salive, larmes, LCR ; *post mortem* : peau, cerveau à l'autopsie ou par ponction occipitale à l'aiguille.
- Prélèvements chez l'animal mort : cerveau à l'autopsie ou ponction rétro oculaire/rétro cervicale.
- Le transport des prélèvement vers les laboratoires périphériques ou de référence se fait obligatoirement au froid ou dans du glycérol, contrainte importante dans les pays à faibles revenus.
- En laboratoire périphérique : immuno- fluorescence directe (FAT) sur cerveau quand elle est disponible, sinon test d'immunodiagnostic rapide (RIDT) sur place ou transfert de la bandelette pour PCR au centre de référence. La performance des ce test rapide est en cours d'évaluation.
- En laboratoire de référence : détection d'antigènes (FAT) *post mortem*, RT PCR (sur peau, salive, sécrétion chez l'homme) *post mortem* et méthode de référence *intra vitam*, isolement viral *post mortem* ou *intra vitam*, histologie (corps de Négri, photo 2), sérologies sur sérum/LCR.

4.2. Diagnostic différentiel

Il se pose dans la forme furieuse avec :

- l'accès maniaque
  mais, il n'y a pas :
  - d'hyperesthésie cutanée et sensorielle ;
  - d'hydrophobie ;
  - de syndrome neurovégétatif ;
- le délire aigu mais l'hydrophobie est ici absente
- le delirium tremens.

Il est beaucoup plus difficile au cours des formes paralytiques pouvant être confondues avec de nombreuses atteintes neurologiques fébriles.

5. Traitement

Il n'existe aucun traitement curatif de la rage déclarée. En dehors de très rares cas de survie au prix de lourdes séquelles d'encéphalomyélites, l'issue est toujours fatale dès l'apparition des premiers signes. Néanmoins, en cas de contamination, la vaccination précoce avant tout signe clinique, associée à la sérothérapie dans certains cas, permet d'enrayer le cheminement des virus dans l'immense majorité des cas.

Après un contact avec un animal pouvant être enragé, la prise en charge doit prendre en compte trois éléments :

- le traitement local ;
- l'appréciation du risque de contamination guidant la prophylaxie post exposition ;
- la prophylaxie post-exposition.

5.1. Traitement local

Toute plaie secondaire à une morsure doit être :

- lavée abondamment à l'eau savonneuse ;
- rincée à l'eau ;
- désinfectée par un ammonium quaternaire (povidone iodée).

Il n'y a pas de contre-indication à la suture si elle est nécessaire. Il est tout de même nécessaire de faire un parage soigneux.

5.2. Appréciation du risque de contamination

Il tient compte :

- de l'enzootie rabique régionale ;
- de l'animal, chez lequel le diagnostic de rage est difficile :
  - si l'animal (chien, chat) est vivant, une surveillance vétérinaire pendant 10 jours, selon l'OMS, est nécessaire. S'il n'y a pas de rage déclarée, la morsure est considérée non infectante (la capacité de maintenir l'animal en observation à une influence sur le choix du type de prophylaxie post exposition proposée) ;
  - si l'animal est mort soit spontanément, soit tué, l'analyse en urgence de son encéphale au laboratoire de biologie périphérique ou de référence est nécessaire ;
- du statut vaccinal de cet animal (chien, chat,...) ;
- des résultats microbiologiques chez cet animal ;
- du siège et de la nature du contact (tableau 1) :
  - les morsures de la face, du cou et des extrémités sont dangereuses ;
  - l'interposition de vêtements non déchirés est protectrice ;
  - pour les expositions II et III, le risque est accru en cas de morsure de chien ou de chauve souris, d'exposition dans une zone où la rage est présente, si l'animal a l'air malade, a un comportement anormal et/ou n'est pas vacciné, en cas de blessure ou de muqueuse contaminée par la salive de l'animal et en cas de morsure résultant d'une attaque non provoquée.

Tableau 1. Prophylaxies post exposition selon le type de contact avec un animal présumé porteur de rage (OMS)

Catégories de contact avec un animal présumé porteur de la rage	Mesures de prophylaxie postexposition
Catégorie I - toucher ou nourrir l'animal, léchage de la peau saine (pas d'exposition)	Lavage des surfaces cutanées exposées, pas de PPE
Catégorie II - mordillage de la peau nue, griffures ou égratignures superficielles sans saignement (exposition)	Lavage de la plaie et vaccination immédiate.
Catégorie III - morsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme, contamination des muqueuses ou d'une peau lésée par la salive après léchage par un animal, exposition par contact direct avec des chauves-souris (exposition grave)	Lavage de la plaie, vaccination immédiate et administration de l'immunoglobuline antirabique.

5.3. Traitement général

Mis à part une éventuelle antibiothérapie pour traiter ou prévenir une infection de la plaie et, si besoin, une vaccination antitétanique, il est pratiqué une prophylaxie post exposition (PPE) visant à bloquer la progression du virus vers le cerveau par une sérothérapie et/ou une vaccinothérapie antirabique (tableau1).

5.3.1. Sérothérapie

La sérothérapie est indiquée le plus tôt possible après l'exposition, si possible à J0, en même temps que la première injection de vaccin, au maximum dans les 7 jours suivant cette première injection mais sans limite de temps après le contact dans les morsures graves transdermiques par un animal manifestement enragé. Elle se fait à base d'immunoglobulines (Ig) homologues spécifiques antirabiques (RIG) en IM à la dose de 20 UI/Kg pour les Ig d'origine humaine et 40 UI/Kg pour les Ig d'origine équine. L'injection de la plus grande partie de sérum antirabique est faite au niveau et au pourtour de la zone d'inoculation, le reste en un autre site corporel. Les anticorps apparaissent

dans le plasma en moins de 24 heures et y atteignent leur concentration maximale entre 2 et 13 jours après l'injection ; leur demi-vie est de 21 jours.

Les risques d'effets secondaires allergiques sont moindres avec les RIG humaines qu'avec les RIG équines mais les RIG humaines sont plus onéreuses. Les RIG sont conservées au réfrigérateur en respectant la chaîne du froid. L'utilisation de la même seringue pour RIG et vaccin et leur mélange sont déconseillés. Les RIG ne sont pas contre-indiquées chez la femme enceinte ou allaitante.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux en remplacement des RIG se développe, en particulier en Inde, pays qui les produit. Une combinaison d'au moins 2 types d'anticorps monoclonaux est recommandée par l'OMS.

5.3.2. Traitement vaccinal

Les vaccins produits sur tissus neurologiques ne sont plus actuellement utilisés que dans quelques pays et sont remplacés par ceux obtenus sur culture cellulaire ou cellules d'embryon de poulet, bien mieux tolérés.

On distingue 4 situations :
- animal inconnu ou disparu ou dont le cadavre a été détruit : un traitement vaccinal complet doit être entrepris ;
- animal mort, encéphale intact : la tête doit être envoyée d'urgence aux services vétérinaires et la vaccination débutée mais il faut prévoir un arrêt si le diagnostic de rage n'a pas été retenu ;
- animal vivant et sain : mettre l'animal en observation en milieu vétérinaire et vacciner s'il y a des signes de rage chez l'animal ;
- animal vivant mais suspect : débuter la vaccination et arrêter si l'animal est sain.

Il existe 2 protocoles classiques de vaccination en IM :
- Essen : 1 ampoule de vaccin en IM à J0, J3, J7, J14, J28 et J90 (surtout en cas d'immunothérapie) ;
- Zagreb : 2 injections en IM en 2 sites différents à J0, 1 injection à J7 et J21. Afin de réduire les coûts et d'augmenter l'observance de la PPE, le protocole validé suivant est de plus en plus utilisé, la voie ID s'étant montrée aussi efficace que la voie IM :
- protocole court IPC (Institut Pasteur du Cambodge), recommandé par l'OMS depuis 2018, en 3 sessions sur 1 semaine : 2 injections ID de 1mL de vaccin pour chacune dans 2 sites corporels différents à J0, J3 et J7.

Quel que soit le protocole utilisé, la vaccination ne doit pas être interrompue, sauf si l'animal contact est déclaré indemne de rage après surveillance vétérinaire.

Le vaccin doit être rigoureusement conservé au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

6. Prévention

Elle comporte 3 aspects : la lutte contre la rage animale, la vaccination préventive contre la rage et les mesures d'information-éducation-communication (IEC). En cela la rage est un prototype d'infection relevant d'une lutte intégrée répondant au concept "Une seule santé" (One Health), en vue de son élimination (voir le chapitre « Une seule santé (One Health) »).

6.1. Lutte contre la rage animale

Elle est très difficile. Elle peut se faire par l'éradication (abattage) des animaux enragés ou errants et par la vaccination systématique des animaux domestiques. La vaccination des chiens est la stratégie la plus efficace et la plus économique pour éviter la rage humaine ; elle réduit le nombre de décès et les besoins en PPE. Les vaccins utilisés pour les animaux sont différents de ceux utilisés chez l'Homme : les vaccins recombinants vectorisés injectables ou oraux remplacent progressivement les vaccins vivants atténués.

6.2. Information-éducation-communication

- Campagnes d'nformation des adultes et des enfants sur le comportement des chiens et la manière de prévenir les morsures.
- Responsabilisation des propriétaires d'animaux de compagnie sur la prévention des morsures de chien et sur les soins à dispenser immédiatement après une morsure.

6.3. Vaccination antirabique préventive, de pré-exposition (PrEP), chez l'Homme

Elle est préconisée pour certaines catégories professionnelles exposées comme les vétérinaires, les personnels de

laboratoire, les personnes en contact avec les chiroptères et certains voyageurs (voir le tableau jaune "Voyageurs" en fin de chapitre). Elle se fait par l'administration d'une dose de vaccin IM à J0 et J7 (ou 2 SC de 0,1 mL chacune à J0 et J7) . Un rappel n'est recommandé que si le titre d'anticorps neutralisants devient inférieur à 5 UI/mL. L'efficacité de la PrEP avoisine 100 % si elle est complétée, après une morsure suspecte, par 2 doses de vaccin (J0-J3).

La PrEP n'étant pas coût-efficace dans une population générale, elle n'est envisageable que dans des zones de forte endémie rabique où l'accès à la PPE est difficile.

7. Conclusion

Des avancées récentes en matière de recherche et d'organisation permettront de réduire la charge de la rage les prochaines années. Les anticorps monoclonaux antirabiques sont un espoir d'amélioration de la PPE et pourraient aussi être utilisés pour le traitement des cas de rage humaine déclarée. Les composantes écologiques et démographiques de la dynamique de contamination des chiens sont mieux connues. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animal (OIE) et l'Alliance mondiale contre la rage (GARC) unissent leurs forces autour du partenariat, «Tous unis contre la rage», pour aider les pays à éliminer la rage d'origine canine d'ici à 2030. L'Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation (GAVI) aide des pays africains à contrôler la rage. Tout ceci dans le contexte favorable de mobilisation internationale contre les maladies tropicales négligées et du développement du concept « Une seule santé».

Recommandations aux voyageurs

Le risque d'être mordu par un animal domestique (chien, chat) ou sauvage (singe, chauve-souris...) au cours d'un séjour en pays tropical n'est pas négligeable (évalué à 1 pour 1000 voyageurs en Thaïlande). Ne pas caresser les animaux, voire ne pas s'en approcher, sont recommandés. Les enfants seront particulièrement surveillés à cet égard.

En cas de morsure ou de griffure, un contact doit être établi en urgence, après traitement immédiat de la plaie, avec le centre antirabique le plus proche où il sera décidé ou non des modalités du traitement antirabique.

La vaccination préventive avant un séjour en zone exposée est recommandée pour les séjours prolongés (expatriés) ou itinérants (trekking), dans les zones éloignées de tout recours médical et chez les enfants en âge de marcher. Le schéma vaccinal d'une dose IM à J0, J7, J21 ou J28 est utilisé dans les pays où les vaccins n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le schéma court de l'OMS par voie IM ou SC (voir paragraphe 6.2).

Il n'y a pas de rappels à prévoir. La vaccination n'empêche pas de faire pratiquer sur place, en cas de nécessité, des rappels vaccinaux post-exposition mais elle évite d'avoir à recevoir des immunoglobulines antirabiques qui sont parfois difficiles à se procurer sur place.

Tout contact direct avec les chauves-souris, nombreuses particulièrement dans les grottes, doit être évité.

Sites web recommandés (accès libre) concernant le chapitre :

http://www.cdc.gov/rabies/

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rabies

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342790/9789240027718-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y

https://www.who.int/fr/news-room/commentaries/detail/new-global-strategic-plan-to-eliminate-dog-mediated-rabies-by-2030

https://rabiesalliance.org/fr/news/rendre-disponible-gratuitement-un-vaccin-dimportance-vitale-pourrait-reduire-de-moitie-les

https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-1er-juin-2021-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2021-a-l-attention-des-professio

Paludisme

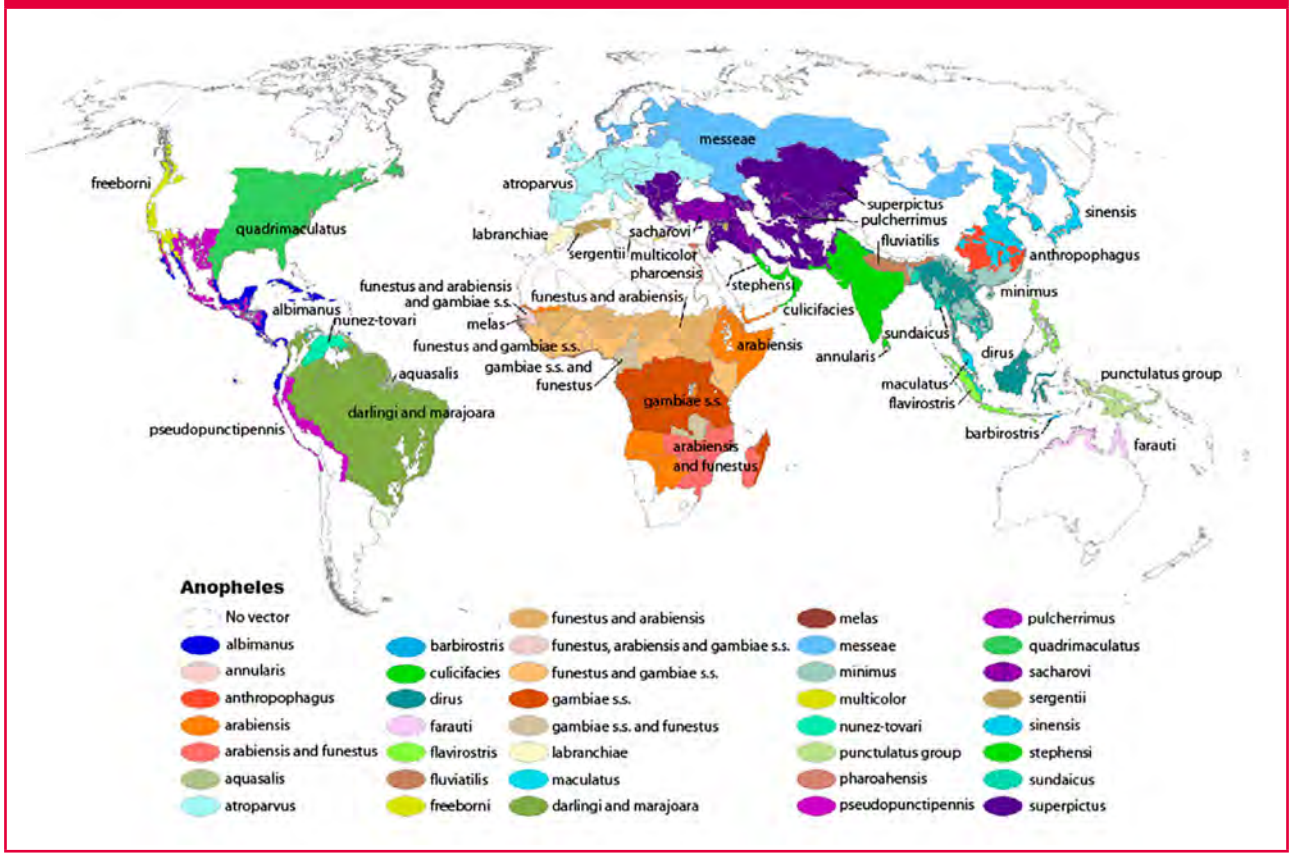
Le paludisme (*palus* = marais) ou malaria (= mauvais air) est une infection des érythrocytes due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par un moustique femelle du genre *Anopheles*. La majorité des cas survient en Afrique sub-saharienne (voir le chapitre « Pathologie géographique (dont COM) »).

Les parasites. *Plasmodium falciparum* est la principale espèce qui tue et peut résister aux antipaludiques. *Plasmodium vivax* est la deuxième espèce rencontrée surtout en Asie et Amérique latine. *Plasmodium ovale* (en Afrique) et *Plasmodium malariae* ne posent pas de problème majeur de santé publique. *Plasmodium knowlesi*, espèce simienne, joue un rôle mineur en Asie du Sud-Est et dans la région pacifique (Bornéo).

Les vecteurs. En Afrique subsaharienne, la transmission est due à trois espèces principales d'anophèle : *A. gambiae*, *A. funestus* et *A. arabiensis*. D'autres espèces sont rencontrées sur les autres continents (figure 1). Le niveau de transmission peut varier de une à mille piqûres infectantes par homme et par an.

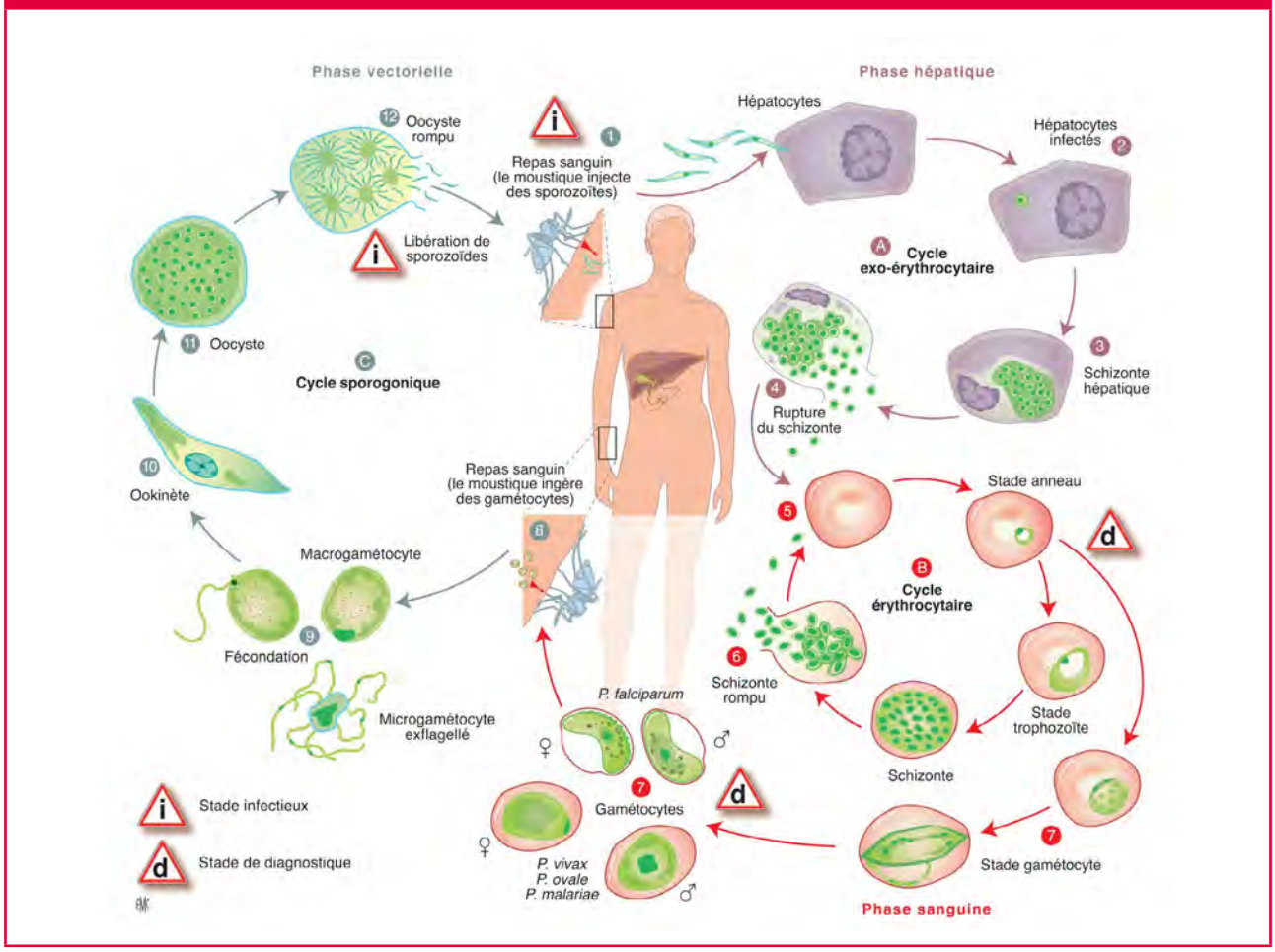
Le cycle parasitaire est rappelé en figure 2.

Figure 1. Répartition des anophèles vecteurs du paludisme



https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/map.html

Figure 2. Cycle parasitaire de *Plasmodium* sp.



Tiré de Guillot et al. in Paludisme. Traité de médecine Akos. 2017. EMC eds.

1. Épidémiologie

La répartition géographique mondiale du paludisme inclut la plupart des régions inter tropicales : Amérique du Sud, Amérique Centrale, Asie et surtout Afrique sub-saharienne qui représente 95 % des cas mondiaux (figure 3). Au total, 85 pays sont considérés comme endémiques pour le paludisme et l'Afrique intertropicale compte pour 90 % des cas annuels. En 2020, selon l'OMS, plus de 2,5 milliards de personnes vivaient en zone d'endémie palustre et le nombre de cas estimés était de 241 millions d'épisodes cliniques et près de 627 000 décès dont 96 % en Afrique sub-saharienne. Le nombre de décès chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique a été estimé à 481 600.

Le paludisme n'est pas une entité homogène. En Afrique, divers faciès épidémiologiques sont déterminés par des biotopes particuliers que l'on peut classer en trois types de zones de paludisme (tableau 1) : stable (transmission intense et quasi permanente), intermédiaire (transmission à recrudescence saisonnière) et instable (transmission faible et épisodique). En Asie et en Amérique latine, le paludisme sévit surtout en zone rurale, en lisière de forêt mais également dans les zones périphériques des grandes villes.

Tableau 1. Les faciès épidémiologiques en Afrique
Zones de paludisme stable : deux faciès - faciès équatorial : forêts et savanes post-forestières d'Afrique Centrale. Transmission intense (taux de piqûres infestantes pouvant atteindre 1 000 par habitant et par année) et permanente. La morbidité s'étale sur toute l'année. La prémunition apparaît vers l'âge de 5 ans. Les formes graves se voient surtout avant 5 ans ; - faciès tropical : savanes humides d'Afrique de l'Ouest et de l'Est. Transmission moins intense (taux de piqûres infestantes de 100 à 400 par habitant et par année) à recrudescence saisonnière longue (6 à 8 mois). La morbidité est plus importante en saison des pluies. La prémunition apparaît vers l'âge de 10 ans. Les formes graves de paludisme sont décrites jusqu'à un âge plus avancé.
Zones de paludisme intermédiaire : savanes sèches sahéliennes. Transmission faible (taux de piqûres infectantes de 2 à 20 par habitant et par année) à recrudescence saisonnière courte (inférieure à 6 mois). En saison de transmission, la majorité des fièvres sont d'origine palustre. La prémunition est beaucoup plus longue à apparaître, avec possible paludisme grave chez l'adulte.
Zones de paludisme instable : faciès désertique : steppes ; faciès austral : plateaux du sud de l'Afrique ; faciès montagnard : zones situées au-dessus de 1 000 m d'altitude. La période de transmission est très courte et il peut y avoir des années sans transmission. Faute de ne pouvoir acquérir une prémunition, la quasi-totalité de la population peut être touchée lors d'épidémies.
Tous ces faciès peuvent se modifier au gré de modifications du biotope : création d'une zone de riziculture, construction d'un barrage, destruction de la forêt « primaire » créant une zone de savane...
Paludisme urbain Avec l'exode rural, de plus en plus de sujets naîtront et vivront dans les villes où la transmission anophélienne est encore faible et n'acquerront pas de prémunition. Ils s'infecteront essentiellement à l'occasion de brefs séjours en zone rurale et pourront développer à tout âge des formes graves de paludisme.

2. Physiopathologie

Une immunité partielle dite « de prémunition » demande plusieurs années pour s'installer et doit être entretenue par des piqûres anophéliennes répétées. Elle s'acquiert d'autant plus rapidement que le niveau de transmission est important. Elle protège contre les formes graves. Cela amène à différencier le « paludisme-infection » et le « paludisme-maladie ».

Le « paludisme-infection » se définit par le portage asymptomatique de parasites : en zone de transmission intense et permanente, 20 à 50 % des individus peuvent être porteurs de *Plasmodium* sans être malade. Le fait d'héberger des parasites ne signifie donc pas automatiquement être malade.

Le « paludisme-maladie » apparaît lorsque la parasitémie dépasse un seuil de patence, variable selon le niveau de prémunition. Les premières manifestations du paludisme apparaissent, le plus souvent, au-delà de l'âge de 3 mois et vont se poursuivre tant que l'état de prémunition n'est pas acquis.

Paludisme grave : sa pathogénie est mieux comprise actuellement. Elle fait intervenir une adhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire et une cascade de cytokines.

La cyto-adhérence des hématies parasitées repose sur :
- les « knobs », véritables protrusions de la membrane de l'érythrocyte parasité. Ces protubérances contiennent, entre autre protéines, des antigènes plasmodiaux dont certains sont spécifiques de *Plasmodium falciparum* : erythrocyte membrane protein 1 et 2 (PfEMP1 et PfEMP2), Knobs associated histidine rich protein (KAHRP) et protéine RESA (ring erythrocyte surface antigen) ;
- les récepteurs endothéliaux qui constituent des points d'attache de prédilection pour les érythrocytes infectés. Plusieurs récepteurs ont été identifiés : l'ICAM-1 (intercellular molecule adhesion), la protéine CD-36, la thrombospondine, la sélectine-E, le VCAM-1 (vascular cell molecular adhesion) et la chondroïtine sulfate A (CSA) présente sur les syncytiotrophoblastes placentaires.

La cyto-adhérence est amplifiée par le phénomène de rosettes, agglutination d'hématies saines autour d'hématies parasitées. Ces rosettes peuvent obstruer des capillaires profonds et induire une séquestration. Il s'y ajoute un phénomène d'autoagglutination (agglutination d'érythrocytes parasités entre eux) qui majore cette séquestration.

Les cytokines participent à la pathogénie du paludisme. Le TNF-alpha (tumor necrosis factor) joue un rôle essentiel : sécrété par les macrophages, il intervient dans la pathogénie de la fièvre et de l'œdème cérébral et son élévation est corrélée au pronostic. En fait, la sécrétion de TNF-alpha s'intègre dans une cascade d'autres cytokines : interleukines 1, 2, 3, 10, interféron gamma, GM-CSF, etc.

La physiopathologie du paludisme grave dépend de multiples facteurs :
- parasitaires : virulence de la souche, capacité de cyto-adhérence ;
- humains : niveau de prémunition, facteurs génétiques ;
- et d'éventuelles co-infections.

Enfin, la rate, par ses capacités immunologiques et mécaniques de filtre joue un rôle important dans la régulation de la parasitémie et la sévérité de l'accès.

3. Clinique

3.1. Formes cliniques non compliquées du paludisme

3.1.1. Formes communes : « Embarras gastrique fébrile chez un patient céphalalgique »

Le tableau est celui d'une fièvre non spécifique d'allure isolée. La fièvre débute brutalement, souvent élevée mais de degré variable, avec frissons, sueurs, céphalées et courbatures, associée souvent à des petits troubles digestifs à type « d'embarras gastrique » (nausées, vomissements) et/ou de diarrhée. L'examen clinique peut être normal au début. Les signes traduisant l'hémolyse apparaissent souvent de façon différée : pâleur, sub-ictère, hépato-splénomégalie. Ils peuvent être absents.

3.1.2. Accès de reviviscence

A ne pas confondre avec une récurrence palustre (nouvelle infection ou recrudescence caractérisée par un nouvel accès à la même souche parasitaire faisant suite à un accès récent remontant à moins de 28 jours, insuffisamment traité ou résistant), l'accès de reviviscence (ou rechute) correspond *stricto sensu* au «réveil des formes quescientes (hypnozoïtes hépatiques) propres à *P. vivax* et *P. ovale*. Cette allure de fièvre tierce rythmique peut être l'évolution d'un accès à *P. falciparum* qui dure depuis plusieurs jours (synchronisation progressive des parasites-fièvre tierce dite maligne). Ils s'observent avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité et correspondent aux ruptures schizogoniques survenant toutes les 48 heures (*P. falciparum*, *P. ovale* ou *P. vivax*) ou 72 heures (*P. malariae*). Chaque accès est constitué d'un grand frisson « solennel » inaugural, d'une fièvre à 40 °C durant quelques heures puis de sueurs profuses ; les accès se succèdent toutes les 48 heures (fièvre tierce : J1-J3-J5...) ou 72 heures (fièvre quarte : J1-J4-J7...) selon le parasite. La fièvre tierce à *P. falciparum* est susceptible d'évoluer vers un paludisme grave à n'importe quel moment. Les accès graves à *P. vivax*, quoique extrêmement rares, sont possibles.

3.1.3. Paludisme viscéral évolutif (PVE) et splénomégalie tropicale hyperimmune (HMS)

Le PVE concerne plutôt l'enfant qui peine, au cours des années, à acquérir sa prémunition. La splénomégalie en est le signe majeur associé à une hépatomégalie. Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement...) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme asymptomatique à une forme pouvant en imposer pour une leucémie. La densité parasitaire est en règle faible, nécessitant de répéter les gouttes épaisses.

Le PVE est proche de la splénomégalie palustre hyperimmune (classique « splénomégalie tropicale idiopathique » -SPH) qui se voit après une longue période d'exposition palustre, plutôt chez l'adolescent et l'adulte. Trois critères majeurs sont requis : splénomégalie majeure, très forte élévation des IgM et disparition progressive (en plusieurs mois) de tous les signes après traitement antipaludique. La parasitémie est en règle négative mais la sérologie est fortement positive.

La distinction entre ces 2 profils tend à disparaître à mesure que la physiopathologie de ces formes chroniques immunoparasitaires est mieux comprise. Le traitement est le même.

Toute splénomégalie, quand elle est volumineuse, expose au risque de rupture.

3.1.4. Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Bien différent est le cas de la « fièvre bilieuse hémoglobinurique » qui réalise un tableau aigu d'hémolyse intravasculaire dans les heures qui suivent la première prise médicamenteuse curative d'un accès palustre et peut s'accompagner d'insuffisance rénale. Elle est d'origine médicamenteuse. La physiopathologie, en grande partie incomprise, incriminerait une moindre résistance des globules rouges au stress oxydatif induit par certains médicaments. Toutes les classes médicamenteuses ont été incriminées (amino alcools, artémisinine et dérivés,...). L'existence d'un déficit en G6PD dans 50 % des cas confirme l'ambiance oxydative de ce syndrome. Une hémolyse peut survenir aussi en cas de déficit en G6PD après un traitement par amino-8-quinoléine (primaquine). Dans ces cas, il n'y a pas de trouble de la vigilance.

3.2. Paludisme grave

C'est le risque évolutif d'un accès palustre chez des sujets non ou insuffisamment immuns (perte de prémunition ou non acquisition) :
- nourrissons, enfants,
- femmes enceintes,
- migrants venant d'une zone non endémique (expatriés revenant au pays après une période de plusieurs mois, touristes, travailleurs),
- sujets spléniques.

En zone de paludisme instable et intermédiaire, l'insuffisance ou l'absence de prémunition expose au risque de paludisme grave tout au long de la vie.

Il est dû dans la grande majorité des cas à *P. falciparum*. Non reconnu et non traité, il conduit au décès en 72 heures.

P. vivax peut aussi être responsable de formes graves. Les critères de gravité sont les mêmes à l'exception de la parasitémie (tableau 2). L'anémie est beaucoup plus fréquente et profonde.

P. knowlesi, bien que rare et de répartition géographie limitée, peut être responsable de formes graves. Les critères de gravité sont les mêmes à l'exception de la parasitémie (seuil à 2 % et, en cas d'association avec l'ictère, seuil de parasitémie à 0,4 %).

3.2.1. Manifestations cliniques et paracliniques (tableaux 2 - 4)

3.2.2. Diagnostics différentiels

Il ne faudra pas confondre le paludisme grave avec d'autres infections graves qui peuvent le simuler... et y être associée :
- fièvre typhoïde ;
- méningococcémie ;
- toutes autres septicémies notamment à bacille à Gram négatif ;
- spirochétoses, typhus, fièvres hémorragiques virales ;
- méningo-encéphalites.

Tableau 2. Signes de gravité du paludisme à *P. falciparum* en zone d'endémie palustre

Fréquence		Manifestations cliniques cliniques Adultes (A) / Enfants (E)	Pronostic	
Enfants	Adultes		Enfants	Adultes
	+++	**Défaillance neurologique incluant :**		+++
+++		- obnubilation, confusion, somnolence, prostration	+	
		- coma avec score de Glasgow < 11 (A)		
+++		- coma avec score de Blantyre < 3 (E)	+++	
+++		- convulsion(s) > 2/24h	+	

Tableau 2. Signes de gravité du paludisme à *P. falciparum* en zone d'endémie palustre

Fréquence		Manifestations cliniques cliniques Adultes (A) / Enfants (E)	Pronostic	
Enfants	Adultes		Enfants	Adultes
+++	+	**Défaillance respiratoire incluant :** - PaO2 < 60 mmHg et/ou SpO2 < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min (Kussmaul (E)) - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires évocatrice d'OAP	+++	+++
+	++	**Défaillance cardio-circulatoire incluant :** - PAS < 80 mmHg (A) - PAS < 70 mmHg (E de moins de 1 an) - et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire (extrémités plus froides ou froides, temps de recoloration cutanée > 3 s)	+++	+++
±	+	**Hémorragie :** définition clinique, récurrente et prolongée (point de ponction, gingivorragies, hématémèse, méléna…)	+++	++
+	+++	**Ictère :** - clinique (A, E) - ou bilirubine totale > 50 µmol/L (A) - et parasitémie > 2 %	++	+
+++	+	**Anémie profonde :** - hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 % (A) - hémoglobine < 5 g/dL, hématocrite < 15 % (E de moins de 12 ans) - et parasitémie > 0,2 %	+	+
+++	+	**Hypoglycémie :** glycémie < 2,2 mmol/L	+++	+
+++ ++	++ ++	**Acidose Φ :** - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L, - ou excès de base < - 8 mmol/L - ou acidémie avec pH < 7,35 - ou hyperlactatémie veineuse > 5 mmol/L	+++ +++	+++ +++
+	+++	**Hyperparasitémie :** > 10 % (sujet préimmun)	±	++
+	+++	**Insuffisance rénale :** - créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 20 mmol/L (A) - diurèse < 0,5 mL/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après réhydratation (E)	++	++

(A) : adultes, (E) : enfants ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique
Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 10 % (car rarement > 2 %), anémie, ictère fréquents, quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose, risque d'anémie importante chez l'enfant
§ Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare
Φ réalisation d'un gaz du sang, si possible, afin de déterminer le pH

Tableau 3. Classification des paludismes graves chez l'enfant
Groupe 1. Enfants à risque de décès imminent, nécessitant un traitement antipaludique parentéral et une réanimation • **Prostration** définie par l'incapacité de se tenir assis seul ou de boire pour l'enfant trop jeune pour s'asseoir Trois sous-groupes de gravité croissante doivent être distingués : - prostré mais pleinement conscient (score : 5) - prostré avec trouble de la conscience mais sans coma (score : 4 ou 3) - coma (score : 2 ou moins) • **Détresse respiratoire** (polypnée acidosique *sine materia*) - modérée : battement des ailes du nez et/ou tirage intercostal - sévère : dépression épigastrique marquée ou polypnée ample
Groupe 2. Enfants qui, bien que capables d'être traités par voie orale, nécessitent une surveillance très étroite en raison d'un risque d'aggravation clinique **Absence de signe du groupe 1** Anémie : hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15 % Convulsions ≥ 2 sur une période de 24 heures
Groupe 3. Enfants nécessitant un traitement parentéral en raison de vomissements persistants **Absence de signe des groupes 1 et 2**

Tableau 4. Échelle de troubles de la vigilance adaptée aux enfants, incluant ceux ne sachant pas parler (échelle de Blantyre)

	Score
Réponse motrice	
Réagit à un stimulus douloureux*	2
Retrait du membre à la douleur**	1
Réponse absente ou inadaptée	0
Réponse verbale	
Pleure de façon normale	2
Gémit	1
Aucune	0
Mouvements oculaires	
Suivent le visage de la mère	1
Ne suivent pas	0

* Stimulus douloureux : frotter les articulations des poings sur le grill costal.
** Stimulus douloureux : presser le lit de l'ongle fermement avec un crayon.

3.3. Paludisme et grossesse

La femme enceinte est exposée au risque de paludisme clinique pendant toute la grossesse, d'autant plus qu'elle est primipare et que la grossesse est avancée.

En zone de paludisme instable le risque est majeur : paludisme maternel grave et fausse couche.

En zone de paludisme stable, le risque clinique est dominé par une anémie d'aggravation progressive chez la mère ; par ailleurs, l'atteinte placentaire entraîne une réduction des échanges materno-fœtaux : d'où retard de croissance intra-utérin, hypotrophie néonatale et augmentation de la mortalité périnatale (voir le chapitre « Infections et grossesse »).

3.4. Paludisme et infection par le VIH

Paludisme et VIH sont deux problèmes majeurs de santé publique, notamment en Afrique sub-saharienne.

3.4.1. Une endémie superposée

Les zones d'endémie du VIH et du paludisme se superposent en Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Amérique latine et Caraïbe (figure 3). Toutefois, la distribution des deux infections est hétérogène en fonction des régions, des conditions climatiques et du mode de vie des populations, les populations adultes urbaines étant plus exposées à l'infection par le VIH, alors que l'infection palustre concerne davantage celles vivant en zone rurale et surtout les enfants. En République Centrafricaine ou au Malawi, la co-infection est courante, 90 % de la population étant exposée à un paludisme endémique et 10 % des personnes de 15 à 49 ans étant séropositives pour le VIH. En Afrique du Sud, la situation est différente avec un taux de séropositivité VIH atteignant 20 % de la population et une transmission du paludisme géographiquement limitée et parfois épidémique. Cette dernière situation se retrouve en Amérique latine, Asie du Sud-Est et zone Caraïbe, si ce n'est que dans ces zones géographiques le VIH affecte des groupes à risque comme les toxicomanes, alors qu'en Afrique la transmission sexuelle domine.

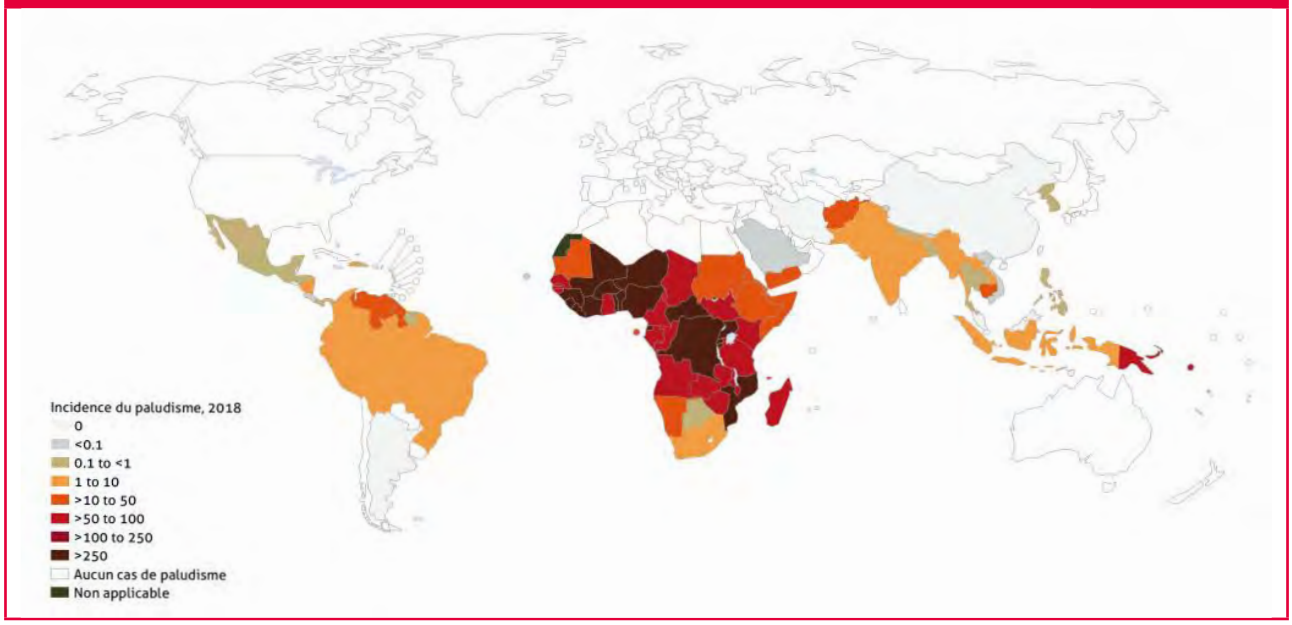
3.4.2. Une interaction complexe

L'impact de l'infection VIH sur l'infection palustre est modulé par le degré d'immunodépression des patients mais aussi par leur état d'immunité vis-à-vis du *Plasmodium*. L'infection VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant plus que l'immunodépression est plus profonde, avec une augmentation de la gravité des accès et de la mortalité uniquement en zone de paludisme instable. Dans ce contexte, la parasitémie pourrait être inversement corrélée au nombre de lymphocytes CD4+. Au cours de la grossesse, on observe une augmentation de l'incidence des accès palustres, de la morbidité maternelle et de la morbi-mortalité fœtale et néonatale. Le cotrimoxazole prophylactique ou l'association sulfadoxine-pyriméthamine chez la femme enceinte diminuent le risque de paludisme chez le patient VIH. L'infection VIH accroît le risque d'échecs thérapeutiques, surtout avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine, échecs liés à une ré-infection ou à une recrudescence parasitaire.

L'impact du paludisme sur l'infection par le VIH est moins bien établi. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale VIH, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé et que le patient est fébrile. L'impact d'une parasitémie infra-clinique sur la charge virale VIH reste incertain. Lors de la grossesse, l'existence d'une placentite parasitaire est associée à une charge VIH plasmatique et placentaire plus importante, indépendamment du degré d'immunodépression. L'impact au niveau individuel et collectif de cette augmentation transitoire de la charge virale sur la progression de l'infection par le VIH reste indéterminé. Bien qu'il existe des arguments physiopathologiques en faveur d'une majoration du risque de transmission sexuelle ou materno-fœtale du VIH au cours du paludisme, aucune étude clinique ne permet de l'affirmer. Par contre, l'anémie secondaire au paludisme chez les femmes enceintes et les enfants expose à un risque de transmission du VIH par transfusion sanguine.

Eu égard à la prévalence élevée de ces deux infections, une augmentation même modérée du risque de transmission voire de progression de l'infection par le VIH a des conséquences majeures en termes de santé publique. Une prise en charge intégrée du paludisme et de l'infection VIH dans les régions où les deux infections coexistent est donc fondamentale.

Figure 3. Carte du taux d'incidence des cas de paludisme en 2018 (pour 1000 habitants à risque et par pays) (OMS 2020, tiré de Target Malaria)



4. Diagnostic biologique

Il dépend de l'infrastructure de soins. Des symptômes cliniques associés à la présence de formes asexuées parasitaires dans le sang, définissent l'accès palustre.

4.1. Frottis sanguin et goutte épaisse

Le diagnostic de paludisme repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang. Les deux techniques de routine sont la goutte épaisse et le frottis sanguin (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

La goutte épaisse permet une concentration des parasites : le seuil de positivité du test est de 10 parasites par microlitre de sang (p/microL). Cet avantage est contre-balancé par la nécessité de bien sécher la goutte de sang prélevé avant que ne soient réalisées son hémolyse et sa coloration.

Le frottis sanguin facilite le diagnostic d'espèce et celui d'autres agents pathogènes (*Borrelia*, trypanosome, microfilaires). Son inconvénient est son faible seuil de détection (100 p/microL). La lecture est longue (20 minutes) lorsque les parasites sont rares.

Après un traitement bien conduit, la présence de gamétocytes est classique et ne signe pas un échec thérapeutique (queue de paludisme).

4.2. Tests de diagnostic rapide (TDR) par détection d'antigènes plasmodiaux (HRP2, LDH) :

Leur sensibilité est proche de celle du frottis sanguin. Plusieurs TDR existent, qui visent à mettre en évidence la présence d'antigènes plasmodiaux spécifiques ou non d'espèces (HRP2 est propre à *P. falciparum*, pLDH ou pAldolases ne différencient pas les espèces). Les bandelettes combinent en général la détection d'antigènes différents.

Depuis 2010, il est décrit des mutants HRP2/3 délétés rendant inopérant le diagnostic par TDR (en Erythrée, au Pérou 80 % des souches plasmodiales sont délétées). Les TDR ne permettent pas d'évaluer la parasitémie. Il restent positifs plusieurs semaines après un accès palustre bien traité.

Par rapport à une stratégie de traitement antipaludique présomptif quasi systématique devant toute fièvre, une stratégie de traitement antipaludique basé sur un TDR offre deux intérêts majeurs :

- diminution de la prescription abusive d'antipaludique, donc diminution de la pression de sélection de populations de *Plasmodium* résistants aux anti-paludiques ;
- la négativité du TDR doit inciter le clinicien à rechercher des causes de fièvre autre que le paludisme (hors souches HRP2 délétées).

4.3. Biologie moléculaire : PCR et LAMP

Les techniques de biologie moléculaire (PCR) sont devenues des techniques de référence en raison de leurs sensibilité et spécificité. Elles ne sont pas disponibles partout en pratique courante. La LAMP (loop mediated isothermal amplification) est une déclinaison de la classique PCR plus rapide de mise en œuvre (résultats en 45 mn).

Ces techniques permettent de diagnostiquer des parasitémies très faibles (0,005 p/µL à 1 p/µL de sang). Leur positivité ne préjuge pas de la viabilité du parasite (positivité plus de 4 semaines après un accès traité). Elles permettent de déterminer l'espèce mais pas la parasitémie.

4.4. Sérologie

La sérologie n'a pas d'indication pour le diagnostic d'accès palustre. Elle sert au diagnostic de PVE/SPH et pour le diagnostic rétrospectif.

4.5. Biologie usuelle

Les examens biologiques usuels complètent le bilan biologique :
- hémogramme : anémie de degré variable, leucopénie, surtout thrombopénie qui doit faire évoquer le diagnostic devant une fièvre isolée ;
- la protéine C réactive (si disponible) est élevée ;
- les transaminases peuvent être élevées, le plus souvent inférieures à dix fois la normale ;
- diverses anomalies ont été décrites : hypocalcémie, hypocholestérolémie, hypertriglycéridémie… d'un intérêt secondaire.

D'autres examens sont demandés pour rechercher une affection éventuellement associée :
- hémocultures, uroculture ;
- radiographie thoracique ;
- ponction lombaire si la nuque est raide, ce qui n'est pas observé dans le neuropaludisme.

5. Prise en charge thérapeutique

Voir le chapitre « Antiparasitaires ».

Le traitement des accès simples à *P. falciparum* sans troubles digestifs relève de l'utilisation des ACT (artemisinine-based combination therapy) en traitement sur 3 jours. Il n'y a pas lieu d'utiliser l'artésunate pour les accès simples.

Le traitement des accès simple à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* repose sur la chloroquine en zone de sensibilité à la chloroquine ou par ACT. Les femmes enceintes au cours du premier trimestre bénéficieront d'un traitement par quinine. Dans cette situation, l'OMS recommande l'association quinine + clindamycine pendant 7 jours. En cas de zone de résistance, le traitement repose, comme pour *P. falciparum,* sur les ACT.

En cas d'infection mixte, le traitement repose sur les ACT.

La prévention des rechutes à *P. vivax* ou *P. ovale* repose sur l'utilisation de la primaquine. Ce traitement se discutera au cas par cas compte tenu du risque d'hémolyse en cas de déficit en G6PD. Il nécessite la détermination du statut enzymatique en G6PD du malade.

L'utilisation de la primaquine comme antigamétocyte est recommandée pour les zones de faible transmission (Asie du Sud-Est). Son objectif est l'élimination du paludisme dans ces zones. Il repose sur l'adjonction de 0,25 mg/kg de primaquine au traitement de l'accès par ACT. Il n'est pas nécessaire de déterminer le statut enzymatique du patient en G6PD dans cette situation.

En cas d'insdisponibilité des ACT, le traitement de deuxième ligne reste la quinine *per os*.

Les ACT recommandées par l'OMS sont les associations :
- artéméther + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- dihydro-artémisinine (arténimol) + pipéraquine

- artesunate + pyronaridine, en cours de préqualifiaction par l'OMS pour les zones à forte prévalence de souches résistantes à l'artémisinine.

En cas de paludisme grave à *P. falciparum*, il a été démontré dans deux grandes études réalisées en Asie puis en Afrique que l'artésunate par voie IV était plus efficace que la quinine injectable en réduisant la mortalité avec une tolérance supérieure chez les adultes comme chez les enfants. Le traitement par artésunate sera complété, une fois le relais oral possible, par un traitement complet de type ACT (tableau 5). Les femmes enceintes bénéficieront d'un traitement par artésunate, y compris au cours du premier trimestre de leur grossesse, en cas d'accès grave, compte tenu de la particulière gravité du paludisme sur ce terrain et de la fausse couche spontanée fréquente à ce terme.

Le traitement des accès graves à une espèce non *falciparum* repose identiquement sur l'artésunate.

Tableau 5. Traitement du paludisme grave

Le traitement du paludisme grave repose par ordre de préférence sur :

1) Artésunate IV ou IM
- 2,4 mg/kg par voie intraveineuse[1], H0, H12, H24, H48, H72 (3 mg/kg si enfant < 20 kg)
- un relais est possible *per os* à partir du 2e jour par un ACT (traitement complet si le relais oral est possible)
- en cas de relais impossible, le traitement par artésunate peut être poursuivi jusqu'à 7 jours pleins (9 doses), toujours à compléter par un traitement par ACT.

Artésunate intrarectal (enfant < 6 ans) : 10 mg/kg par dose avant référencement en urgence.

2) Artéméther IM si artésunate IV non disponible (devra être complété par un traitement oral de type ACT) :

Adultes :
- 2 ampoules de 80 mg par voie intramusculaire le premier jour
- 1 ampoule de 80 mg les 4 jours suivants

Enfants :
- 3,2 mg/kg par voie intramusculaire, puis
- 1,6 mg/kg /jour les 4 jours suivants

3) Quinine IV (sels) si artésunate non disponible :
- surveiller la glycémie toutes les 4 à 6 heures si glycémie > 1 g/L , toutes les heures si glycémie < 1 g/L
- dose de charge[2] : 20 mg/kg de quinine-base, diluée dans du glucosé 5 ou 10 %, 10 mL/kg (sans dépasser 500 mL)
- en perfusion intraveineuse lente de 4 heures. La dose d'attaque peut être séparée en deux et injectée dans les faces antérieures des cuisses.
- 8 à 12 heures[3] après le début de la dose de charge : 10 mg/kg de quinine-base en perfusion lente de 4 heures
- à renouveler toutes les 8 à 12 heures[3] jusqu'à ce que le patient puisse avaler
- puis : 8 mg/kg de quinine-base par voie orale toutes les 8 à 12 heures[4]
- pour une durée totale de 7 jours

Si les thérapeutiques IV sont indisponibles et dans l'attente d'un référencement vers une structure de santé mieux équipée, le traitement reposera par ordre de préférence sur :
1) Artésunate IM
2) Artésunate intrarectal (valable pour l'enfant de moins de 6 ans)
3) Artéméther IM
4) Quinine IM
5) Quinine intrarectale

(1) L'artésunate, dissous dans une solution de bicarbonate, est dilué dans 5 mL de glucosé à 5 % et injecté en bolus intraveineux.
(2) Une dose de charge doit être envisagée uniquement chez l'adulte, sauf si le patient a déjà reçu de la quinine ou de la méfloquine dans les 12 heures précédentes.
(3) Préférer un intervalle de 12 heures chez l'enfant ; en Afrique, la sensibilité relativement conservée des souches à la quinine permet d'espacer les perfusions à 12 heures au lieu de 8 heures.
(4) En cas d'insuffisance rénale persistante après 48 heures, diminuer d'un tiers la dose quotidienne.

Tableau 6. Prise en charge des complications du paludisme grave	
Manifestations	**Prise en charge**
Fièvre	Moyens physiques, paracétamol (50 mg/kg/24 heures, en trois à quatre prises)
Convulsions	Liberté des voies aériennes, décubitus latéral de sécurité Diazépam (< 3 ans : 3 à 5 mg ; 3 à 10 ans : 5 à 10 mg) injectable ou intra-rectal
Coma	Liberté des voies aériennes, décubitus latéral de sécurité Exclure d'autres causes de coma : hypoglycémie, méningite Intubation si nécessaire
Hypoglycémie	Injection intraveineuse directe d'une ampoule de glucosé à 30-50 % Puis perfusion de glucosé à 10 % ; si persiste, réduire le débit de quinine
Anémie mal tolérée	Transfusion, si possible après J3
Œdème pulmonaire	Oxygène, diurétiques ± saignée Contrôler les apports liquidiens (< 50 mL/kg/24 heures, sans dépasser 1 500 mL) chez l'adulte Intubation si nécessaire
Anurie	Si diurétiques inefficaces : dialyse péritonéale ou hémodialyse
Collapsus, choc	Remplissage, intubation Hémoculture puis antibiothérapie à large spectre type C3G + aminoside ou carbapénème (risque de translocation digestive d'entérobactéries productrices de béta-lactamases à spectre élargi (BLSE)

5.1. Centres de santé communautaire (niveau 1) sans laboratoire

Ces centres ne peuvent proposer le plus souvent qu'un traitement présomptif par voie orale ou rectale.

Trois principes :
- évoquer le paludisme devant toute fièvre survenant dans une zone et une période à transmission de paludisme, ce d'autant plus qu'elle survient chez un sujet non immun ;
- prodiguer les premiers soins contre la fièvre : moyens physiques, antipyrétiques ;
- reconnaître les signes de gravité (tableaux 2 - 4).

La conduite à tenir dépend de l'absence ou de la présence de signe de gravité et du type de traitement disponible selon le plateau technique du centre.

5.2. Centres de santé communautaire (niveau 1) avec laboratoire

Ces centres permettent de faire un diagnostic parasitologique et peuvent proposer un traitement par voie injectable intramusculaire ou intra-rectale, mais pas par voie intraveineuse. Les principes énoncés au niveau 1 restent valides mais il convient ici de confirmer le diagnostic de paludisme par frottis/goutte épaisse ou au moins par TDR.

En présence de signe de gravité :
- administrer le traitement par voie injectable ou rectale (tableau 5) ;
- transférer après la première administration du traitement, si possible, le patient vers un centre mieux équipé devant les signes suivants : coma, ictère et pâleur intense, oligurie, détresse respiratoire ;
- fièvre > 40 °C et convulsions peuvent être prises en charge à ce niveau.

5.3. Hôpitaux de district et hôpitaux de référence (niveaux 2 et 3)

En l'absence de signe de gravité, la prise en charge reste identique à celle préconisée au niveau 1.

En présence de signe de gravité, l'utilisation de l'artésunate IV en première ligne est désormais validée.

Si seule la quinine est disponible chez l'adulte, une dose de charge doit être pratiquée, sauf si le patient a déjà reçu de la quinine ou de la méfloquine dans les 12 heures précédentes. Si disponible, un dosage de la quinine peut être demandé pour s'assurer d'un taux efficace se situant entre 10 et 15 mg/L.

Au niveau 3, l'ensemble des traitements antipaludiques et symptomatiques doit pouvoir être assuré (tableaux 5 et 6).

5.4. Anémie tardive à l'artémisinine

Il existe un risque d'anémie hémolytique tardive post artésunate évalué à 15 % chez les sujets non immuns ; il pourrait être de l'ordre de 5 % en zone d'endémie palustre. L'anémie survient une à deux semaines après la fin du traitement de l'accès palustre (en général hyperparasitémique). Il n'existe pas de traitement spécifique. Cet effet secondaire du traitement ne remet pas en cause le bénéfice de la molécule dans le traitement du paludisme grave.

5.5. Contrôle parasitologique

Il est recommandé de contrôler, si possible, le frottis sanguin/goutte épaisse au 3e jour (J3) afin de vérifier l'efficacité du traitement entrepris, puis au 7e (J7) et au 28e jour (J28) après le début du traitement (J0) afin de vérifier l'absence de recrudescence précoce ou tardive de l'accès. En cas de traitement par artésunate, une recherche de stigmates d'hémolyse peut être pratiquée à J14 et J21.

6. Chimioprophylaxie

Hors zone d'endémie, elle concerne les voyageurs à destination des pays à risque et les migrants revenant dans leur pays en période de congé.

En zone d'endémie, la chimioprophylaxie concerne les femmes enceintes (traitement préventif intermittent : TPI) et les enfants. Un TPI intermittent est recommandé en Afrique, dans les zones de transmission modérée à haute, chez les enfants de moins de 12 mois avec de la sulfadoxine + pyrimethamine (SP) au moment du deuxième ou troisième passage vaccinal (vaccins DTP et rougeole) dans les zones de sensibilité persistante à la SP.

Une chimioprophylaxie saisonnière (SMC) est recommandée dans les zones de haute transmission saisonnière (saison des pluies et après) dans les régions sahéliennes, chez les enfants de moins de 6 ans, avec de l'amodiaquine + SP (mensuel).

Dans tous les cas, la chimioprophylaxie sera associée aux mesures de lutte antivectorielles personnelles et intradomicilaire en zone d'endémie (voir le chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »).

6.1. Femmes enceintes

Au début du 4e mois, vers S14-S16 d'aménorrhée :
- une cure de sulfadoxine + pyriméthamine (3 comprimés en prise unique soit 1 500 mg/75 mg de SP) ;
- à renouveler tous les mois à partir du deuxième trimestre de grossesse avec pour objectif que la patiente puisse recevoir au moins 3 doses au cours de celle-ci.

6.2. Voyageurs et migrants en visite dans leur pays d'origine

La majorité des cas de paludisme importés en France s'observent chez des migrants au retour de leurs congés dans leur pays d'origine, faute d'avoir pris une chimioprophylaxie ou du fait de l'avoir arrêtée trop tôt (tableau 7).

Les recommandations **françaises** faites aux voyageurs se rendant dans un pays impaludé se déclinent selon le pays visité (https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-1er-juin-2021-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2021-a-l-attention-des-professio).

6.3. Traitement présomptif du voyageur

Dans de rares circonstances (isolement médical, à plus de 12 h de toutes structures sanitaires), le voyageur pourra bénéficier d'un auto traitement en cas de suspicion d'accès palustre. C'est le traitement de réserve. Il repose sur les associations :
- artéméther + luméfantrine
- ou arténimol + pipéraquine
- ou atovaquone + proguanil, selon les posologies du traitement curatif.

Tableau 7. Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et chez l'adulte voyageur (BEH juin 2021)

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durées, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	Enfant : 5 - 7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8 - < 11 kg : dose équivalente à ¾ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 11 - < 21 kg : 1 cpP/j 21 - < 31 kg : 2 cpP/j 31 - ≤ 40 kg : 3 cpP/j > 40 kg : 1 cpA/j Adulte : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe. **Début du traitement :** 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée selon les indications du fabricant. À prendre pendant le séjour et 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme. **La restriction de son utilisation au-delà de 3 mois a été levée** Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte. **Effets indésirables :** augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK*** **Contre-indications :** insuffisance rénale sévère
Chloroquine	Sirop à 25 mg = 5 mL Cp* sécable à 100 mg	Enfant : **1,7 mg/kg/j** < 10 kg : 25 mg/j 1 j/2 ≥ 10-16 kg : 25 mg/j > 16-33 kg : 50 mg/j > 33-45 kg : 75 mg/j > 45 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	À prendre le jour du départ, pendant le séjour et pendant 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. Ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou qui allaite en raison d'un risque génotoxique sauf en l'absence d'alternative plus sûre. Contraception nécessaire chez les hommes et femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement (risque de génotoxicité cf. rubriques 4.6 et 4.3 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) mis à jour le 24/07/2018). Attention aux intoxications accidentelles (risque de cardiotoxicité). **Contre-indications** : rétinopathie, association avec le citalopram, l'escitalopram et la dompéridone.
Doxycycline	Cp* à 50 mg Cp* à 100 mg Cp* sécable à 100 mg	Enfant : ≥ 8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j Adulte : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme. **Contre-indications :** grossesse, allaitement, âge < 8 ans. **Effets indésirables :** - photosensibilisation. - potentialisation de l'effet des AVK*** par modification du microbiote intestinal.
Méfloquine	Cp* sécable à 250 mg	Enfant : **5 mg/kg/semaine** 5-14 kg : 5 mg/kg/sem, (≈ 1/8 cp/sem), (hors AMM) 15-19 kg : ¼ cp/sem > 19-30 kg : ½ cp/sem > 30-45 kg : ¾ cp/sem > 45 kg : 1 cp/sem Adulte : 1 cp/sem	À prendre 10 jours avant le départ[1] pendant le séjour et jusqu'à 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme. [1] *Pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque.* **Contre-indications :** antécédent de convulsions, de troubles neuro-psychiques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque. **La fréquence des EIG**** justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention.** **Déconseillé en cas de pratique de la plongée.** Pas de contre-indication liée à la grossesse.

* Cp = comprimé. **Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.**
** INR : International Normalized Ratio.
*** AVK : anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione).
**** EIG : effet indésirable grave.

7. Programmes de lutte contre le paludisme

En 1998, à l'initiative des pays africains, des programmes coordonnés de lutte contre le paludisme ont été établis au niveau de l'OMS avec pour objectif principal de réduire la morbidité et la létalité palustres en priorité chez la femme enceinte, chez le nourrisson et le petit enfant jusqu'à 5 ans. Ces programmes s'articulent avec l'initiative "Faire Reculer le Paludisme" (Roll Back Malaria), bénéficient du financement du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et s'inscrivent dans les Objectifs de Développement Durable (ODD) des Nations Unies (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).

7.1. Trois axes stratégiques

Ces initiatives s'intègrent dans un plan mondial de lutte contre le paludisme sous l'égide de l'OMS, du PNUD, de la Banque Mondiale et de l'UNICEF. La feuille de route de cette lutte pour la période 2016-2030 s'articule autour de 4 buts principaux :

1. réduction du taux de mortalité liée au paludisme au plan mondial par rapport à 2015 ;
2. réduction de l'incidence des cas de paludisme au plan mondial par rapport à 2015 ;
3. éliminer le paludisme des pays ou il y avait une transmission en 2015 ;
4. empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts.

Ces 4 buts reposent sur 3 axes stratégiques :

Prise en charge des cas de paludisme-maladie : précoce et efficace, elle représente la meilleure prophylaxie de la létalité palustre ;

Protection personnelle : axée prioritairement sur la chimioprophylaxie par TPI de la femme enceinte ;

Protection collective par la lutte antivectorielle : distribution à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticides à effet rémanent pendant plusieurs années (pyréthrinoïdes) ; aspersions intradomiciliaires d'insecticides.

7.1.1. La stratégie doit tenir compte du faciès épidémiologique

Zones de paludisme stable : la priorité est donnée à la prise en charge correcte des cas de paludisme-maladie (paludisme confirmé, fièvres inexpliquées) et aux mesures de protection personnelle (moustiquaires imprégnées) ;

Zones de paludisme instable : le risque est épidémique. La priorité est donnée à la lutte antivectorielle par moustiquaires imprégnées et aspersions intradomiciliaires d'insecticides. En période de transmission : chimioprophylaxie par TPI des jeunes enfants.

7.1.2. Vaccination antipaludique

Les résultats d'un essai clinique de vaccination contre le paludisme (RTS, S/AS01) mené dans sept pays africains montrent une efficacité modeste, de l'ordre de 30 %, pour prévenir la survenue de paludismes cliniques chez des nouveaux nés de 6-12 semaines et des nourrissons âgés de 5-17 mois. Cette efficacité sur l'incidence de la maladie pourrait monter à 70 % en association avec la «SMC» chez les enfants. Elle est désormais recommandée par l'OMS.

7.2. Enjeux à venir : la résistance

Un des enjeux majeurs à venir est la résistance du parasite à l'artémisinine. Apparue dès 2008 en Asie du Sud-Est avec une diffusion lente mais réelle elle se caractérise au plan phénotypique par un ralentissement d'efficacité des traitement à base d'artémisinine (clairance plus lente, avec une demi vie d'élimination parasitaire supérieure à 5h) parfois associé à d'authentiques échecs thérapeutiques lorsque la résistance s'étend à la molécule accompagnatrice (pipéraquine, luméfantrine...).

En Afrique, de nouvelles mutation de novo (et d'origine africaine) commencent à être décrites en Afrique de l'Est (Rwanda, Ouganda). Il n'y a pas pour le moment d'échec clinique vrai du fait d'une efficacité persistante des molécules accompagnatrices et d'un haut niveau de prémunition populationelle mais le risque est réel.

La résistance est supportée par des mutations dans le gène parasitaire *kelch13*, gène fondamental dans les interactions protéiques et le contrôle du stress oxydatif. Du fait du risque de sélection de mutants résistants, l'utilisation de monothérapie d'artémisinine dans les zones d'endémie palustre est fortement déconseillée par l'OMS. Seule les thérapies combinées (ACT) sont recommandées.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme
https://malariaatlas.org/
https://www.agenda-2030.fr/17-objectifs-de-developpement-durable/

Traitement OMS :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1

Paludisme OMS :
https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria

Plan mondial :
https://www.who.int/teams/global-malaria-programme

Parasitoses intestinales

1. Épidémiologie

Les parasitoses intestinales sont très diverses et très largement répandues dans le monde, notamment dans les pays à ressources limitées. Elles peuvent concerner jusqu'à 80 % de la population.

1.1. Modalités de contamination

1.1.1. Liées au péril fécal et/ou au défaut d'hygiène (le plus souvent à transmission féco-orale), les parasitoses intestinales sont en rapport avec le défaut d'hygiène, l'absence d'isolement et de traitement des excrétas humains, la souillure du sol et des eaux alimentaires par les selles d'origine humaine ou animale. La promiscuité, la pauvreté, l'absence de réseaux d'eau potable et l'usage d'engrais humains en favorisent leur extension. Le téniasis, les trématodoses d'origine alimentaire et les géohelminthoses font partie des maladies tropicales négligées (MTN) (voir le chapitre « Santé mondiale, Maladies tropicales négligées »). Le niveau des parasitoses intestinales liées au péril fécal est donc un bon témoin du niveau d'hygiène et de la situation socio-économique des pays concernés. Des conditions climatiques favorables sont aussi indispensables pour la maturation des formes infectantes des œufs et des larves d'helminthes et des oocystes de coccidies dans le milieu extérieur.

1.1.2. Liées aux coutumes alimentaires, à l'habitude d'ingestion de chair crue, il s'agit surtout du tænia, appelé communément « ver solitaire », contracté par ingestion de viande de bœuf (insuffisamment cuite), en particulier *T. saginata*. Le tænia lié au porc (*T. solium*) est moins répandu et habituellement absent parmi les populations ne consommant pas de viande de porc.

1.1.3. Liées à la marche nus pieds (anguillulose, ankylostomose) **et aux bains ou contacts en eau douce** (schistosomoses ou bilharzioses) en zone tropicale, les conditions climatiques (chaleur, humidité) et les rassemblements des populations autour des points d'eau jouent un rôle important. On compte encore dans le monde près de 240 millions de sujets infestés par les bilharzies.

1.1.4. Liées au contact direct, interhumain

Au cours de l'oxyurose, les œufs émis spontanément au niveau de la marge anale sont déjà infestants et ils contaminent directement l'entourage par voie orale ou par inhalation. C'est une parasitose cosmopolite, largement répandue dans tous les pays du monde.

2. Physiopathologie

Les helminthes ont une action spoliatrice. La consommation des nutriments dans la lumière du tube digestif aggrave la malnutrition protéino-énergétique, particulièrement chez les enfants. Les ankylostomidés, par leur action hématophage, entraînent ou aggravent des carences en fer. Un grand nombre d'ascaris chez l'enfant peut provoquer une sub-occlusion et des vomissements de paquets de vers (« révolution de vers »). Les ascaris peuvent migrer dans les voies biliaires et provoquer des ictères obstructifs. Les larves d'anguillules peuvent, en cas d'immunodépression ou de corticothérapie, diffuser dans tout l'organisme, en particulier le système nerveux central, et être responsables d'encéphalopathies mortelles (« anguillulose maligne »). L'infestation chronique par les helminthes intestinaux est une cause de retard de développement physique et psychique des enfants et un cofacteur de mauvais développement fœtal.

Les amibes pathogènes, protozoaires intestinaux, peuvent envahir la muqueuse intestinale, provoquant des abcès en « boutons de chemise » responsables d'un syndrome dysentérique marqué par des selles glairo-sanglantes et des pancolites avec un risque de perforation intestinale. L'embolisation d'amibes via les veines mésentériques aboutit à des abcès amibiens surtout mais non exclusivement localisés au niveau du foie. Les *Giardia* (ex *Lamblia*), ne sont pas invasifs, ils adhèrent aux microvillosités intestinales et entraînent secondairement une malabsorption marquée par une diarrhée graisseuse (stéatorrhée) et des carences en micronutriments. L'atrophie villositaire qu'elles provoquent est minime et leur action se situe surtout au niveau de la fonction microvillositaire. Les cryptosporidies et les microsporidies (qui ont été récemment reclassées dans le règne des champignons), par leurs capacités d'adhésion aux bordures en brosse et d'invasion des entérocytes, sont responsables de redoutables diarrhées chroniques chez les patients immunodéprimés (SIDA, transplantation d'organe, greffe de cellules souches héma-

topoïétiques). Elles sont une cause majeure de la forte mortalité par cachexie chez les sidéens au stade de déplétion en lymphocytes CD4 dans les pays tropicaux (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

3. Présentation synthétique des principales parasitoses intestinales

3.1. Helminthoses (tableau 1)

Tableau 1. Principales helminthoses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Nom	Mode de contamination	Principaux signes	Traitement[1,2]	Particularités
Oxyurose (*Enterobius vermicularis*)	Orale et inhalation Rôle des mains pour l'auto-infestation et la transmission	Douleurs abdominales Prurit anal +++, prurit vulvaire chez la petite fille Manifestations nerveuses (irritabilité, cauchemars nocturnes)	Flubendazole 100 mg Albendazole 400 mg Pyrantel pamoate 125 mg (12 mg/kg) En une prise à renouveler 14-21 j plus tard Déparasitage de l'entourage +++ Changer le linge de nuit, dépoussiérer la chambre à coucher Garder les ongles courts	Vers adultes de 1 cm parfois visualisables à la marge anale ou sur les selles. Intérêt diagnostic du «Scotch test» pour visualiser les œufs (photo 1)
Ascaridiose (*Ascaris lumbricoides*) (photo 2)	Féco-orale (péril fécal) : crudités et eau souillées	Asymptomatique Dyspepsie Ver(s) dans les selles ou vomissements Complications : occlusion intestinale, volvulus, angiocholite, pancréatite…	Albendazole (400 mg/j, en une prise) Flubendazole 100 mg (2 cp/j, 3 jours de suite) Pyrantel pamoate 125 mg (12 mg/kg/j ; 20-25 mg/kg si *N. americanus*) 3 jours de suite	Syndrome allergique lors de la primo invasion possible avec signes respiratoires (Syndrome de Loffler) Ver(s) dans les selles ou vomissements (photo 2A)
Trichocéphalose (*Trichuris trichura*) (photo 3)	Féco-orale, rôle des mains pour la transmission	Asymptomatique Douleurs abdominales, diarrhées, prolapsus rectal, anémie	Albendazole (400 mg/j, en une prise) Flubendazole 100 mg (2 cp/j, 3 jours de suite) Pyrantel pamoate 125 mg (12 mg/kg/j ; 20-25 mg/kg si *N. americanus*) 3 jours de suite	Peu pathogène

Tableau 1. Principales helminthoses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)				
Nom	**Mode de contamination**	**Principaux signes**	**Traitement[1,2]**	**Particularités**
Ankylostomose (*Necator americanus* ++ (photo 4) *Ancylostoma duodenale*)	Transcutanée (marche sur sol humide)	Asymptomatique Épigastralgies Anémie Retard de croissance et psychomoteur	Albendazole (400 mg/j, en une prise) Flubendazole 100 mg (2 cp/j, 3 jours de suite) Pyrantel pamoate 125 mg (12 mg/kg/j ; 20-25 mg/kg si *N. americanus*) 3 jours de suite	Ver hématophage Phases d'invasion puis de migration pouvant être symptomatiques avec dermite (érythème maculoprurigineux à 24h de l'inoculation) puis irritation des voies aériennes supérieures
Anguillulose (*Strongyloides stercoralis*)	Transcutanée : marche sur sol humide souillé par excréments humains en zone tropicale	Asymptomatique Epigastralgies, dyspepsie, troubles du transit	Première intention : Ivermectine (200 µg/kg en prise unique) ± 2e cure 14 jours après 2nde intention car moindre efficacité : Albendazole 400 mg, ou 15 mg/kg/j pendant 3 jours Anguillulose maligne, si traitement PO impossible : Imovec porcin/chevalin 10 mg/mL, solution injectable avec ATU, usage hospitalier exclusif	*Larva currens* (urticaire linéaire, serpigineuse), pathognomonique Grave si immunosuppression (corticothérapie +++) car infestation massive
Schistosomose digestive (*Schistosoma mansoni*, *S. intercalatum*, *S. guineensis*, *S. japonicum*, *S. mekongi*) voir le chapitre « Bilharzioses »	Transcutanée (contact avec l'eau douce en zone tropicale souillée par des excréments humains)	Asymptomatique Diarrhée parfois sanglante (en surface). Hépato-splénomégalie Fibrose hépatique Hémorragie digestive	Praziquantel (40 à 60 mg/kg en prise unique) +/- 2e voir 3e cure	Gravité de la maladie liée à l'atteinte hépatique (fibrose)

Tableau 1. Principales helminthoses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Nom	Mode de contamination	Principaux signes	Traitement[1,2]	Particularités
Teniasis (*Taenia saginata* ++ ou *T. solium*) (photos 5A et B)	Consommation de viande mal cuite (boeuf : *T. saginata* ; porc : *T. solium*)	Asymptomatique Troubles digestifs non spécifiques Extériorisation spontanée d'anneaux par l'anus chez *T. saginata* (photo 5)	Praziquantel (10 mg/kg en prise unique) Niclosamide (à jeun) 2 prises de 1 g à 1 heure d'intervalle, attendre 1 heure avant de s'alimenter **Enfant** < 12 kg : 0,5 g/prise 12-25 kg : 1 g/prise	*T. solium* risque de cysticercose (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires »).
Diphillobothriose (*Diphillobothrium latum*)	Consommation de poisson d'eau douce carnivore cru ou peu cuit	Asymptomatique Troubles digestifs non spécifiques Possibilité d'anémie macrocytaire et mégaloblastique		Fixation de vitamine B12 par les tissus du parasite
Hyménolépiose (*Hymenolepis nana*)	Transmission féco-orale Auto-infection Rare : produits avec farine charançonnée mal cuits	Asymptomatique Troubles digestifs non spécifiques Si parasitisme important chez l'enfant : malabsorption et retard staturopondéral	Praziquantel (15 à 20 mg/kg en prise unique) Niclosamide (à jeun) 2 prises de 2 g à 1 heure d'intervalle, attendre 1 heure avant de s'alimenter le 1er jour puis une prise de 1g les 5 jours suivants	Charge parasitaire souvent importante

(1) Posologies valables chez l'adulte et l'enfant si exprimées en kilogramme de poids
(2) Posologies journalières des médicaments communes à l'oxyurose, l'ascaridiose, la trichocéphalose, l'ankylostomose. Posologie de l'albendazole chez l'enfant de < 2 ans : demi dose / adulte (= 200 mg)

Photo 1. Oxyures : A. Examen macroscopique d'un adulte (0,5 à 1,5 cm x 0,1 cm). B. Examen microscopique d'un test à la cellophane adhésive (« Scotch test ») avec des œufs embryonnés (30 x 55 µm), directement infectants.
(Source, http://www.eanofel.fr)

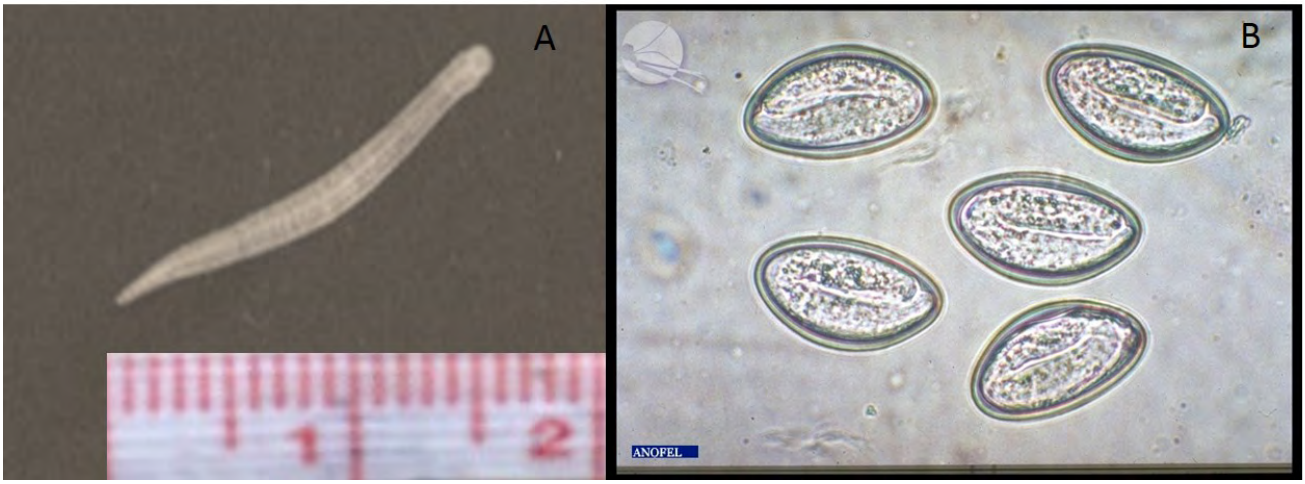


Photo 2. Ascaris : A. Examen macroscopique d'un adulte (12 à 25 cm x 0,3 à 0,6 cm). B. Examen microscopique de selles avec œufs (60 à 70 µm x 40 à 50 µm).
(Source, http://www.eanofel.fr)

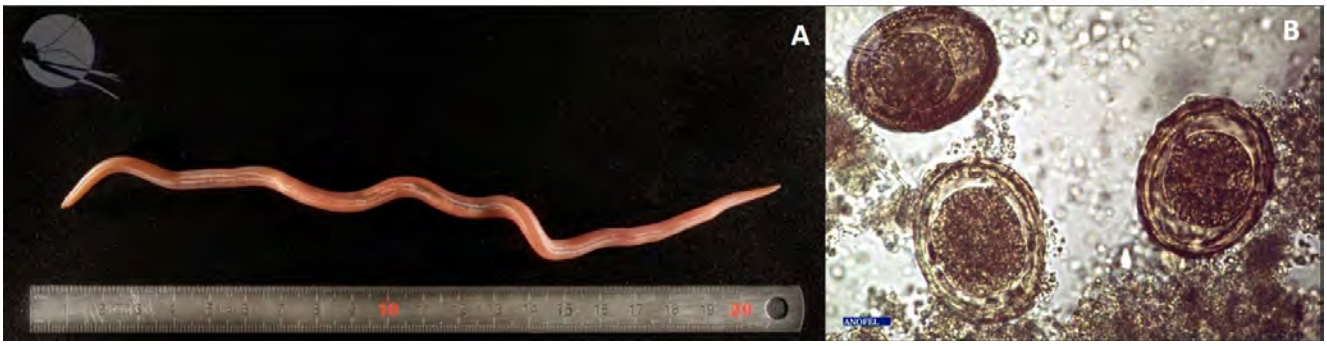


Photo 3. Trichocéphale : A. Examen macroscopique d'un adulte (3 à 5 cm) avec partie antérieure effilée. B. Examen microscopique de selles avec œuf « en citron » (55 µm x 20 µm).
(Source, http://www.eanofel.fr)

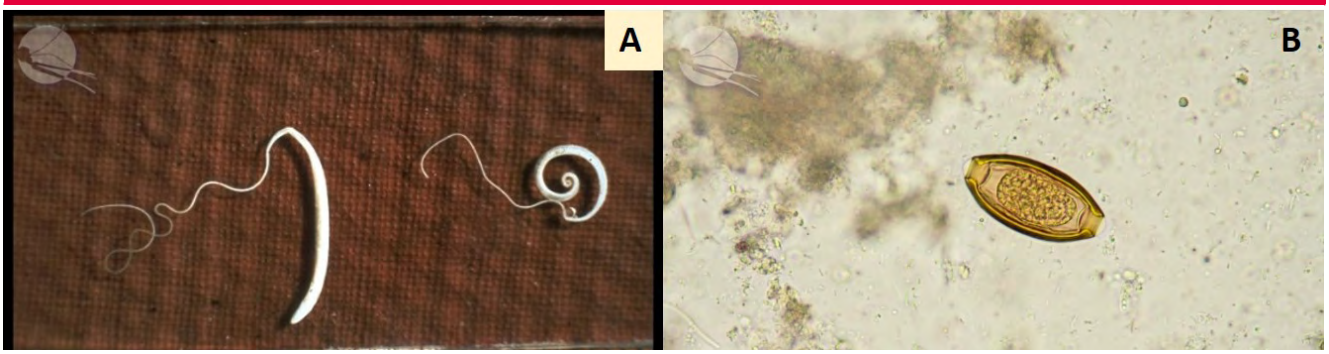
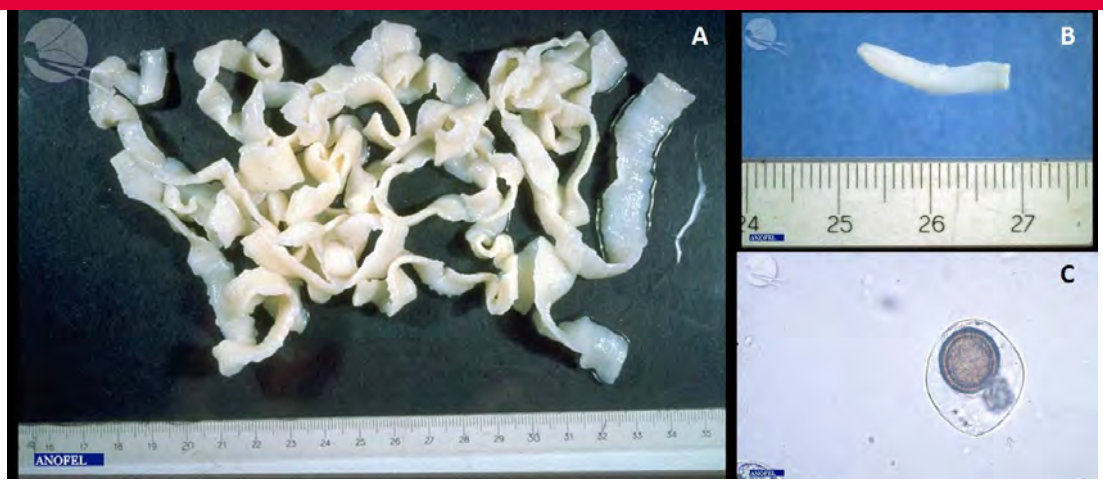


Photo 4. Ankylostome : Examen microscopique de selles avec œuf (60 µm x 40 µm).
(Source, http://www.eanofel.fr)

Photo 5. Taenia : A. Examen macroscopique d'un *T. saginata* adulte (4 à 10 m). B. Examen macroscopique d'un anneau de *T. saginata* (1 à 2 cm x 1 à 0,5 cm). C. Examen microscopique de selles avec œuf contenant un embryophore (40 µm)
(Source, http://www.eanofel.fr)



3.2. Protozooses (tableau 2)

Tableau 2. Principale protozooses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Nom	Mode de contamination	Principaux signes	Traitement[1]	Particularités
Amoebose (*Entamoeba histolytica*) (photos 6 et 7)	Péril fécal Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés)	Diarrhée non spécifique ou muco-sanglante non fébrile, sauf si atteinte extra-muqueuse. Complications : formes suraiguës, perforations, abcès tissulaires (hépatiques ++) (voir le chapitre « Amoebose tissulaire »)	Métronidazole (1 500 mg/j ou 30 mg/kg/j en 3 prises durant 5 à 7 jours ; Imidazolé retard (tinidazole : 2 g en 1 prise unique) + réhydratation + amoebicide de contact (paromomycine), actif sur les kystes pour limiter le portage et le risque d'amoebose tissulaire, hépatique le plus fréquemment	Pas d'intérêt de la forme I.V. du métronidazole (sauf vomissements) Possibilité de transmission par rapport sexuel Amoebicide de contact : paromomycine
Giardiose (*Giardia intestinalis*) (photo 8)	Péril fécal, Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés)	Asymptomatique Signes digestifs non spécifiques : dyspepsie, ballonnement, diarrhée non sanglante Malabsorption chez l'enfant si infestation massive	Métronidazole (1 000 mg/j ou 15 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 à 7 jours) Imidazolés retard (tinidazole : 2 g en 1 prise unique)	Portage chronique très fréquent Transmission intense dans les collectivités fermées : traitement systématique licite

Tableau 2. Principale protozooses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Nom	Mode de contamination	Principaux signes	Traitement[1]	Particularités
Cryptosporidiose (*Cryptosporidium* sp., le plus souvent *C. hominis* et *C. parvum*)	Féco-orale ou péril fécal Oocystes directement infestants donc possible transmission Interhumaine et par eaux ou aliments souillés	Sujet immunocompétent : diarrhée liquide non sanglante avec vomissement, parfois fièvre Sujet immunocompromis : diarrhée sévère, grande déperdition hydrique et malabsorption Localisation extra-intestinale possible (cholangite)	Nitazoxanide en ATU chez l'immunodéprimé Azithromycine	Formes sévères chez l'immunodéprimé dont le sujet VIH chez qui le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³ et les patients transplantés d'organe solide (rein, foie,..) ou avec greffe de cellules souches hématopoïétiques
Cyclosporose (*Cyclospora cayetanensis*)	Féco-orale Oocystes émis non sporulés, maturant dans le milieu extérieur si T° > à 22 °C (en zone tropicale)	Diarrhée aqueuse spontanément résolutive chez l'immunocompétent Localisation extra intestinale possible (cholangite) chez l'immunodéprimé	Cotrimoxazole (160 mg trimethoprim, 800 mg sulphamethoxazole) x 2 /j pendant 7 jours ou ciprofloxacine 500 mg x 2/j pendant 7 jours si CI Nitazoxanide en 3e intention	Formes sévères chez l'immunodéprimé
Isosporose (*Cystoisospora* (ex *Isospora*) *belli*)	Péril fécal Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés)	Asymptomatique Diarrhée aiguë si pas de déficit immunitaire (adulte, enfant) Diarrhée chronique parfois sévère si déficit immunitaire	Cotrimoxazole 160 mg trimethoprim, 800 mg sulphamethoxazole : 2 à 3 cp/jour chez l'adulte pendant 10 à 15 jours Nourisson > 6 semaines- enfant < 12 ans : 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 20 mg/kg/j de triméthoprime en 2 prises par jour Traitement d'entretien si déficit immunitaire + réhydratation et renutrition	Fréquent en cas de SIDA : diarrhée chronique Rare si terrain immunitaire normal Rechute inéluctable si déficit immunitaire

(1) Posologies valables chez l'adulte et l'enfant si exprimées en kilogramme de poids
Les microsporidies, étant maintenant classées dans le règne des champignons, ne sont pas traitées dans le tableau des protozooses intestinales. Les principaux agents pathogènes sont : *Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalocytozoon intestinalis*.
Les caractéristiques épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques des microsporidioses, très proches de celles de des cryptosporidioses, conduisent à les rechercher simultanément.

Photo 6. *Entamoeba histolytica* dans l'intestin (formes végétatives), coloration HES x 100.
(CD Rom ANOFEL 4. JF Pays. Hôpital Necker, Paris)

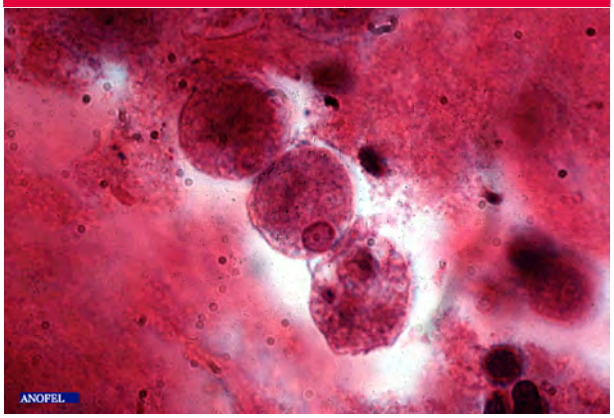


Photo 7. *Entamoeba histolytica* dans les selles (forme hématophage), état frais.
(CD Rom ANOFEL 4. J. Dupouy-Camet, CHU Cochin, Paris)

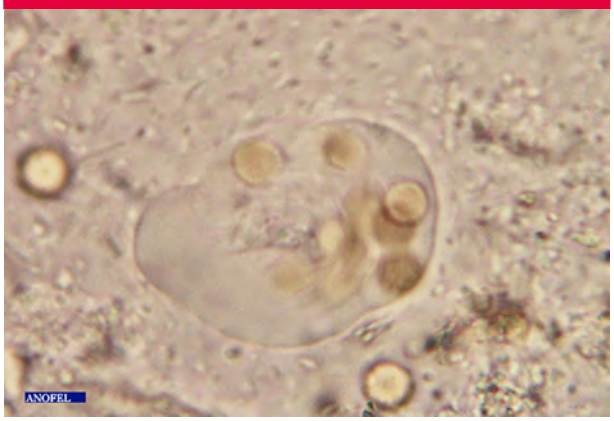
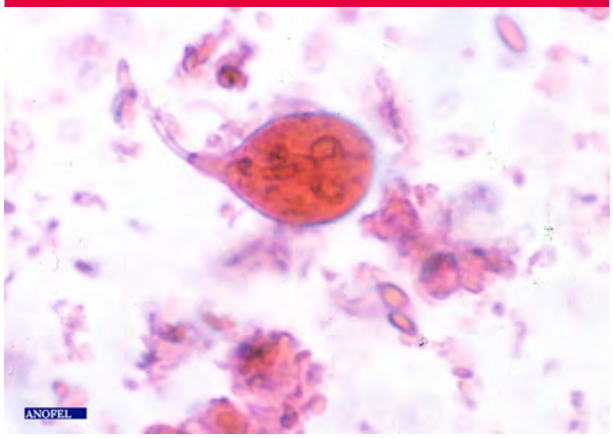


Photo 8. *Giardia intestinalis* dans les selles (forme végétative), coloration MIF x 400.
(CD Rom ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie, CHU Angers)



4. Clinique

Les signes cliniques sont variés et en général non spécifiques (douleurs abdominales, selles diarrhéiques, molles ou liquides…). Certains signes peuvent évoquer une parasitose comme le prurit anal pour l'oxyurose ou une *Larva currens* pour l'anguillulose. Une diarrhée afécale sanglante fera penser d'abord à une amœbose aiguë (dysenterie amibienne). Des selles molles, décolorées, spumeuse et grasse évoqueront une giardiose.

Le parasite peut parfois être vu directement à la surface des selles du fait de sa taille (anneaux de *Taenia*, adulte d'ascaris…).

Isolément, une parasitose digestive est rarement grave, sauf en cas d'infestation sévère (ascaridiose, ankylostomose). La chronicité et surtout les co-morbidités parasitaires peuvent entraîner des conséquences néfastes, notamment chez le jeune enfant surtout s'il est malnutri.

La pandémie de SIDA a révélé des parasites méconnus jusqu'alors (cryptosporidies, *Isospora*…) qui posent de difficiles problèmes de diagnostic voire de thérapeutique chez les patients infectés par le VIH mais également chez d'autres patients immunodéprimés, en particulier les transplantés d'organe solide.

5. Diagnostic

L'hyperéosinophilie sanguine n'est qu'un signe d'orientation. Elle est modérée aux cours des helminthoses intestinales sauf au moment de leur phase initiale d'invasion et de migration larvaire vers le tube digestif (courbe de Lavier avec hyperéosinophile initiale en « coup d'archet »). Les anguillules, du fait de la capacité des larves strongyloïdes à franchir la barrière intestinale et à redonner un cycle tissulaire, sont la principale cause d'hyperéosinophilie due à des helminthes intestinaux adaptés à l'homme. À l'exception de l'isosporose, l'hyperéosinophilie est absente dans les protozooses.

Le diagnostic de certitude des parasitoses intestinales repose sur la mise en évidence du parasite dans les selles sous forme d'oeufs ou de larves, plus rarement sous forme adulte (ascaris, oxyure, anneaux de ténia…) pour les helminthes, ou de kystes, d'oocystes et de formes végétatives pour les protozoaires (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). Du fait d'une élimination irrégulière des formes parasitaires, plusieurs examens parasitologiques des selles répartis sur plusieurs jours non consécutifs sont recommandés lorsque c'est possible. La recherche de certains pathogènes nécessite des techniques particulières, non comprises dans l'examen parasitologique des selles, donc cela nécessite une demande spécifique. Pour la recherche des cryptosporidies, l'examen direct est fait après coloration de Ziehl-Neelsen modifiée ou par microscopie en contraste de phase ou à fluorescence après marquage par anticorps spécifiques.

La recherche d'anguillules doit comprendre une technique d'extraction de Baermann.

L'examen direct à la recherche des spores de microsporidies nécessite une coloration trichromique de Weber modifiée ou un marquage par fluorochrome ou par anticorps spécifiques.

Le comptage des formes parasitaires par gramme de selles permet d'évaluer l'importance de l'infection (charge parasitaire) notamment dans l'ankylostomose.

Des techniques complémentaires sont de plus en plus utilisées : recherche de copro-antigènes (ELISA ou immunochromatographie), biologie moléculaire (PCRs simple, multiplex ou syndromique). Leurs performances sont moins impactées par les conditions de conservation et d'acheminement et moins dépendantes de l'expertise du parasitologue mais très dépendantes des trousses utilisées. Les antigènes et ADN parasitaires peuvent persister plusieurs jours à semaines après un traitement efficace, rendant leur résultat non contributif pour un contrôle post thérapeutique.

Le diagnostic indirect repose sur la sérologie spécifique qui est limitée à certains parasites dont la phase tissulaire est constante dans la période précédant l'installation définitive (ascaridiose, bilharzioses) et au cours de l'anguillulose.

6. Traitement

Le traitement antiparasitaire est loin d'être uniforme (voir le chapitre « Antiparasitaires »).

Les protozoaires sont habituellement sensibles aux nitro-imidazolés : métronidazole, tinidazole, secnidazole pour les amibes et *Giardia* notamment.

Pour les cryptosporidies, le traitement est difficile : le nitazoxanide et l'azithromycine sont pour l'instant les seuls médicaments qui ont une certaine efficacité. Pour les microsporidies, seule l'espèce *Enephalitozoon intestinalis* est sensible à l'albendazole (400 mg x 2 PO/j durant 2 semaines ou plus chez l'immunodéprimé) ; *Enterocytozoon bieneusi* est sensible à la fumagilline (20 mg x 3 PO/j durant 2 semaines), produit rarement disponible dans les pays à ressources limitées et hématotoxique.

En cas d'infection par des cryptosporidies ou des microsporidies, la restauration immune chez les patients au stade SIDA ou la diminution de l'immunosupression chez les patients transplantés et la réhydratation hydro-électrolytique symptomatique par voie parentérale sont essentielles.

Dans le cas d'une isosporose ou d'une cyclosporose, on utilisera le cotrimoxazole en première intention.

Pour les helminthes, les traitements seront différents selon qu'il s'agisse d'un nématode, d'un cestode ou d'un trématode.

Les nématodoses répondent habituellement bien au flubendazole quand ils sont installés dans la lumière intestinale.

En cas de migration tissulaire, l'albendazole ou l'ivermectine sont les molécules de choix. Les trématodes sont sensibles soit au praziquantel (bilharzies) soit au triclabendazole (*Fasciola hepatica*). Les cestodoses (téniose et hymé-

nolépiose) sont traitées par le niclosamide ; le praziquantel est aussi efficace sur les cestodes adultes intestinaux. Il est donc nécessaire d'identifier le parasite avant de le traiter.

7. Prévention

L'hygiène individuelle (lavage des mains) et collective (disponibilité en eau potable, tout à l'égout…) permet de réduire la prévalence des parasitoses intestinales. L'initiative mondiale « Eau, Assainissement et Hygiène » (WASH) participe à cette réduction. La limitation des conséquences nutritionnelles des parasitoses intestinales repose sur les programmes nationaux de déparasitages systématiques des enfants scolarisés (administration tous les 6 mois, si possible en monodose, de mébendazole, d'albendazole, de pyrantel ou d'ivermectine avec ou sans examen parasitologique de dépistage) associés à la supplémentation en micronutriments (fer, vitamine A, iode), sur le déparasitage des femmes enceintes après le premier trimestre de grossesse par un benzimidazolé ou l'ivermectine (réduction de la carence en fer et de ses conséquences sur la mortalité maternelle et le développement fœtal) et sur celui des enfants d'âge préscolaire. Ces programmes sont associés à l'information-éducation-comunication (IEC) communautaire.

Parasitoses intestinales chez les voyageurs	
Conseils avant le départ	**Prise en charge au retour**
Conseils concernant les risques de transmission féco-orale et le risque de consommation de viandes, poissons et crustacés crus. Conseiller un lavage fréquent des mains. Eviter de marcher pieds nus sur les sols humides. Eviter les boissons non encapsulées.	Les parasitoses intestinales ne sont pas fébriles. Le risque de l'amœbose intestinale est de se compliquer d'une localisation tissulaire fébrile, en particulier d'abcès du foie. La diarrhée chronique est souvent due à la giardiose. L'hyperéosinophilie est surtout due aux helminthes en phases de migration larvaire, à l'anguillulose et aux impasses parasitaires. Les anguillules peuvent être responsables de syndromes de dermatite rampante. La sérologie de l'anguillulose est utile au diagnostic de cette parasitose. Les helminthoses sont souvent asymptomatiques et donc recherchées par un examen des selles systématique en précisant au laboratoire le lieu de séjour tropical.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.cdanofel.fr
http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/
www.who.int/intestinal_worms/en/
https://www.unicef.org/wash

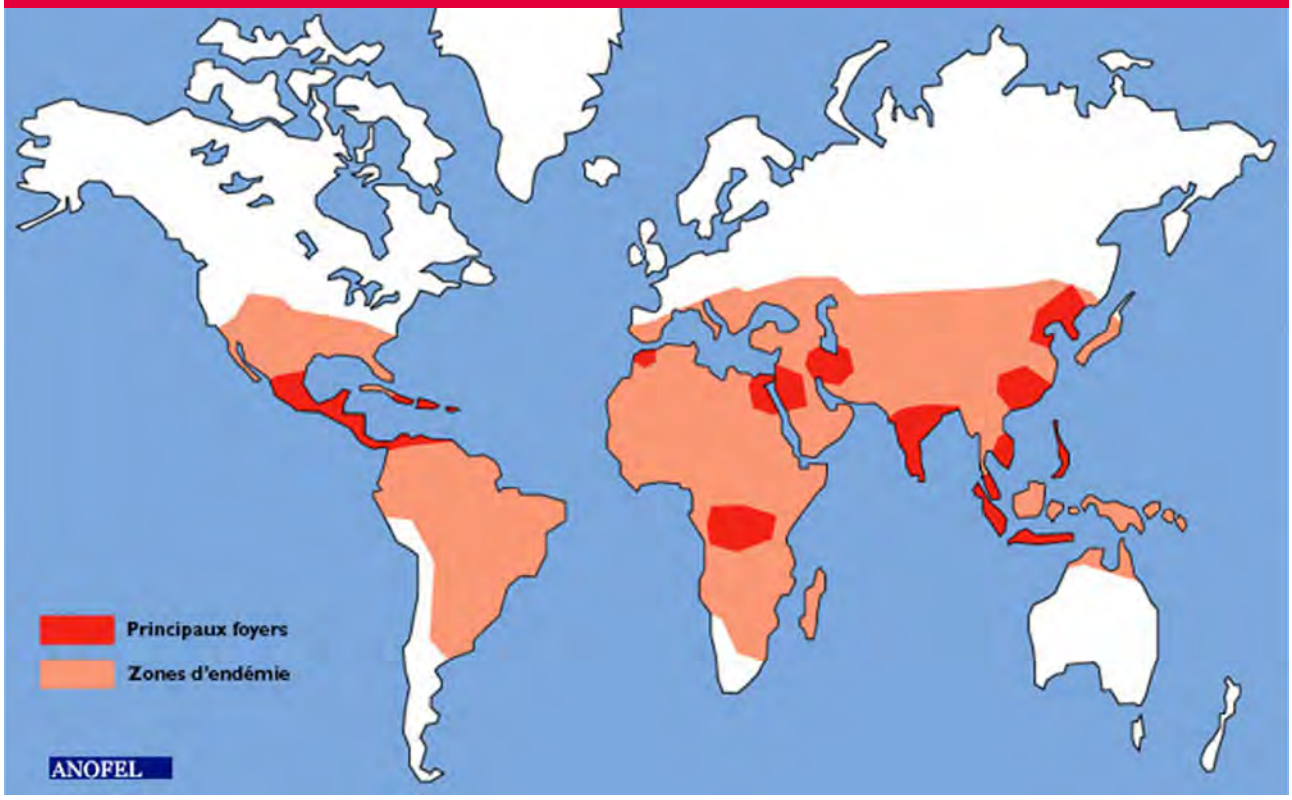
Amoebose tissulaire

1. Épidémiologie

L'amoebose est une infection parasitaire liée au péril fécal, due à un protozoaire, *Entamoeba histolytica*, seule espèce pathogène pour l'homme. On regroupe sous le terme d'amoebose tissulaire l'ensemble des localisations extra-intestinales dominées par l'atteinte hépatique et le rare amoebome.

Il s'agit d'une affection cosmopolite qui sévit à l'état endémique dans les régions chaudes du globe (Afrique, Amérique du Sud et Centrale, Asie) où elle constitue un problème de santé publique (figure 1). La prévalence de l'amoebose invasive à *E. histolytica*, d'estimation difficile, est probablement dix fois inférieure à celle des porteurs d'*E. dispar*, espèce commensale du tube digestif, non pathogène, de morphologie identique, qui a été récemment individualisée à l'aide de techniques de biologie moléculaire.

Figure 1. Répartition géographique de l'amoebose (source ANOFEL)



E. histolytica est un parasite de l'homme, qui en constitue le réservoir principal. Il se présente sous trois formes :

- les kystes qui sont excrétés avec les selles des malades ou de porteurs sains. Très résistants, ils peuvent survivre plusieurs semaines en milieu extérieur humide. Ils ne sont pas détruits par les désinfectants chimiques de l'eau. Ils constituent la forme de résistance et de contamination ;
- la forme végétative *minuta* qui vit dans la lumière intestinale et se comporte en saprophyte ;
- la forme végétative *histolytica*, de taille plus grande, caractérisée par son hématophagie et son caractère pathogène, qui est observée dans les ulcérations intestinales et dans la coque des abcès du foie ou d'autres organes.

La transmission se fait directement par les mains sales ou indirectement par les eaux ou aliments souillés (péril fécal). L'homosexualité masculine favorise la contamination. À l'âge adulte, il existe une forte prédominance masculine (80 %) expliquée pour certains par l'action favorisante de la consommation d'alcool ; l'âge moyen est compris entre 30 et 50 ans. En zone d'endémie, la létalité élevée parfois constatée est en grande partie due au terrain fragile des patients et à la fréquence des retards diagnostiques.

2. Physiopathologie

Les kystes ingérés par l'homme donnent naissance, dans la lumière colique, à des formes végétatives de type *minuta (Ehm)* responsables d'un portage asymptomatique prolongé (amoebose-infestation). De temps à autre, *Ehm* se transforme en kystes, éliminés avec les selles. Sous l'influence de différents facteurs (réponse immunitaire de l'hôte, facteurs environnementaux) et de facteurs de virulence propres à certaines souches (lectine, peptide, protéases), *Ehm* se transforme en amibes hématophages de type *histolytica histolytica (Ehh)* qui colonisent le colon (amoebose-maladie) (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).

Grâce à leurs enzymes, les trophozoïtes d'*Ehh* ont le pouvoir de détruire les tissus et de pénétrer dans la profondeur de la muqueuse intestinale créant des ulcérations avec micro-abcès sous-muqueux (dits abcès en bouton de chemise).

Par effraction des veinules, les amibes hématophages gagnent le système porte dont le flux assure leur transport passif jusqu'au foie. Plus qu'à une action directe des amibes sur les hépatocytes, la destruction tissulaire semble résulter de la lyse des leucocytes et des macrophages par les trophozoïtes. Elle libère des produits toxiques qui provoquent la nécrose du tissu hépatique. Le processus progresse de façon centrifuge, conduisant à la coalescence des foyers de nécrose contigus. On ne trouve des amibes et des cellules inflammatoires qu'à la périphérie de la cavité. La réponse immunitaire produit des anticorps sériques non protecteurs en phase aiguë et n'empêchant pas la progression de la maladie. Ils apparaissent vers le 7e jour.

Interviennent également des processus d'immunité à médiation cellulaire : l'induction d'une prolifération lymphoblastique et la production de lymphokines activent la destruction d'*Ehh* par les macrophages activés et par les polynucléaires neutrophiles.

3. Clinique

3.1. Amoebose hépatique

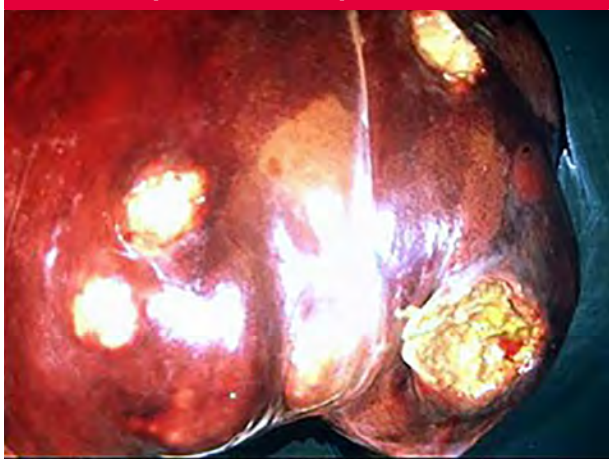
Localisation la plus fréquente, le plus souvent d'apparence primitive (antécédents d'amoebose colique oubliés ou méconnus).

Forme classique : la triade de Fontan associe une hépatalgie, une hépatomégalie et de la fièvre. L'ébranlement du foie est douloureux.

Formes atypiques : un des éléments de la triade peut manquer. L'hépatomégalie est le signe le plus inconstant. Il faut penser à l'amoebose hépatique devant une fièvre isolée. En Afrique, les formes pseudotumorales font discuter un carcinome hépatocellulaire. Des manifestations pleuropulmonaires, un ictère sont parfois au devant de la scène clinique en fonction de la topographie des abcès.

Formes compliquées : parfois révélatrices, elles font toute la gravite de la maladie. Elles traduisent presque toujours une rupture dans les organes de voisinages (plèvre, péritoine, péricarde) ou dans des voies de drainage biliaire ou bronchique (vomique) d'un abcès volumineux tardivement reconnu (photo 1). D'exceptionnelles formes suraiguës, parfois associées a une forme colique maligne (abcès fulminant de Rogers), sont observées en zone endémique.

Photo 1. Abcès amibiens hépatiques perforés sur pièce anatomique (CFRMST)



3.2. Amoebose pleuropulmonaire

Complication la plus fréquente de l'amoebose hépatique, elle siège préférentiellement à la base droite. On distingue les atteintes réactionnelles (surélévation de coupole, pleurésie) et les atteintes spécifiques : abcès, pleurésie purulente parfois compliquée d'une vomique chocolat, pneumopathie résistante aux antibiotiques qui sont responsables d'une morbidité (séquelles) et d'une mortalité importantes.

3.3. Amoebose péricardique

Complication exceptionnelle et grave (tamponnade) des abcès du lobe gauche hépatique.

3.4. Autres localisations extracoliques

Citons les atteintes spléniques, cérébrales ou cutanées.

3.5. Amoebome

Tumeur inflammatoire caecale ou recto-sigmoïdienne pouvant mimer un cancer colique dont la biopsie, lors d'une coloscopie, montre des amibes au sein d'un tissu granulomateux. La sérologie amibienne est positive. La régression tumorale sous imidazolés peut permettre d'éviter la colectomie, impérative en cas de doute.

4. Diagnostic

4.1. Éléments d'orientation

Le diagnostic est orienté par l'hémogramme : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, anémie inflammatoire. La vitesse de sédimentation et la CRP sont élevées. Une atteinte biologique hépatique est possible (cholestase, cytolyse) au cours de l'amoebose hépatique.

La **radiographie thoracique** met en évidence des anomalies non spécifiques dans 50 % des cas (ascension de l'hémi-coupole droite hypokinétique, épanchement pleural, atélectasies planes de la base droite) d'amoebose hépatique et des images d'abcès, de pleurésie ou de pneumonie au cours de l'amoebose thoracique.

L'échographie demeure l'examen de diagnostic présomptif de l'amoebose hépatique. Elle visualise un ou plusieurs abcès siégeant huit fois sur dix au niveau du lobe droit, de volume et d'aspect variables en fonction du stade de maturation. En zone endémique, la ponction écho-guidée qui montre un pus stérile chocolat, ne contenant pas ou peu d'amibes, peut être utile, en particulier pour différencier l'abcès amibien des abcès dus aux bactéries anaérobies surtout secondaires aux infections des voies biliaires extra-hépatiques.

La tomodensitométrie, plus sensible à la phase précoce, ne paraît pas supérieure à l'échographie dans les conditions habituelles.

4.2. Diagnostic spécifique

Le **diagnostic de certitude** repose en pratique sur la mise en évidence d'anticorps spécifiques dans le sérum, témoins d'une invasion tissulaire à *Ehh*.

Les techniques sont nombreuses : hémagglutination indirecte (HAI), ELISA, qui restent positives pendant plusieurs années, immunofluorescence indirecte (IFI) qui se négative en 6 a 12 mois, très utile en zone endémique pour différencier une amoebose évolutive d'une cicatrice sérologique. Une réponse en urgence peut être obtenue par la technique d'agglutination au latex. L'association de deux techniques différentes permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité voisines de 100 %. En cas de négativité initiale, un second prélèvement doit être réalisé après 8 à 10 jours d'évolution. L'intérêt des sérologies est de pouvoir confirmer le diagnostic ; il ne faut pas attendre les résultats pour débuter le traitement.

La recherche d'*E. histolytica* dans les prélèvements de selles ou les liquides de drainage (abcès du foie, poumon, plèvre) par les techniques classiques est rarement positive dans l'amoebose extra-intestinale.

La recherche d'antigènes parasitaires circulants par techniques immunoenzymatiques dans le sérum ou dans le pus d'abcès ainsi que la PCR sont des techniques complémentaires en expansion susceptibles de rendre des services dans des régions endémiques ne disposant pas de laboratoires référents.

5. Traitement

5.1. Traitement de l'amoebose hépatique (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Le métronidazole, **amoebicide** diffusible, en raison de son accessibilité et de son faible coût, est le traitement de choix. Il est utilisé à la posologie de 1,5 g a 2 g/jour (50 mg/kg/jour chez l'enfant) par voie orale ou intraveineuse pendant 10 jours. Le principal effet indésirable est l'effet antabuse lors de la prise d'alcool. Son excellente biodisponibilité permet un traitement par voie orale, une voie IV n'étant nécessaire que dans les formes sévères où la prise orale est difficile. Le tinidazole ou l'ornidazole, à la posologie de 1,5 g/jour pendant 5 jours, représentent une alternative (voir le chapitre « Traitements courts ou "minute" »). Le traitement est classiquement complété par une cure d'amoebicide de contact pour éliminer les formes kystiques intraluminales et éviter ainsi des récidives possibles. Il est peu utilisé en milieu tropical. Le tiliquibnol-tilbroquinol n'est plus commercialisé, la paromomycine n'est pas disponible dans tous les pays (les modalités d'utilisation des amoebicides et leurs effets secondaires sont rappelées dans le tableau 1).

Une **ponction évacuatrice** du foie guidée par échographie (si l'abcès est accessible), associée ou non a un drainage percutané, doit être envisagée, d'autant plus s'il s'agit d'un volumineux abcès (> 10 cm diamètre) sous-capsulaire en pré-rupture ou siégeant sur le lobe gauche.

Le **drainage chirurgical** est réservé aux formes compliquées (péritonéales, péricardiques) et à l'échec de ponctions répétées.

Tableau 1. Principaux amoebicides tissulaires

Molecules en DCI	Posologie		Voie	Durée	Effets secondaires
	Adulte	Enfant			
Amoebicides tissulaires					
Métronidazole	1,5 à 2 g	35 à 50 mg/kg	Orale IV	7 à 10 j	Effet antabuse avec l'alcool Nausées, vomissements
Ornidazole	1,5 g	20 à 30 mg/kg	Orale IV	5 j	Neuropathie périphérique
Tinidazole	1,5 g	30 mg/kg		5 j	

5.2. Traitement des autres amoeboses tissulaires

Il repose sur les mêmes amoebicides que ceux utilisés au cours de l'amoebose hépatique, associés, quand cela est urgent, au drainage des collections purulentes.

5.3. Indications thérapeutiques en fonction du site de traitement

Niveau de soins primaires (niveau 1) : en raison de l'importance pronostique d'un traitement précoce, un traitement d'épreuve par 5-nitro-imidazolés est licite devant un tableau clinique compatible ; l'absence de réponse clinique impose une prise en charge hospitalière.

Hôpitaux (niveaux 2 et 3) : dans ces structures, l'échographie permet un diagnostic lésionnel d'abcès hépatique et guide le traitement en fonction du siège et du volume, la sérologie amibienne venant confirmer le diagnostic. Dans les formes résistantes au traitement médical, la réalisation d'une ponction aspiration écho-guidée, parfois associée a la mise en place d'un drain, est une alternative diagnostique (pus chocolat stérile éliminant un abcès à pyogènes) et thérapeutique.

5.4. Évolution

La guérison rapide est la règle, avec disparition des symptômes en quelques jours, normalisation des paramètres inflammatoires en moins de un mois. La répétition des examens échographiques et sérologiques, qui peuvent rester anormaux pendant plusieurs mois, est inutile dans les formes non compliquées.

6. Prévention

En l'absence d'un vaccin disponible, elle repose, dans les régions endémiques, sur l'amélioration des conditions d'assainissement et d'hygiène par la lutte contre le péril fécal (maîtrise de l'eau et des excrétas) et sur l'éducation sanitaire (lavage des mains).

Recommandations aux voyageurs

L'observance des règles d'hygiène corporelle (lavage des mains avant les repas et après passage aux toilettes), d'hygiène des aliments et des boissons prévient les risques d'amoebose intestinale et, de là, celui d'amoebose tissulaire, en particulier hépatique (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).

Une amoebose tissulaire peut survenir de façon concomitante aux manifestations cliniques d'une amoebose intestinale ou des années après l'épisode diarrhéique ou dysentérique qui a pu être oublié par le patient. Souvent même, l'amoebose tissulaire inaugure la maladie amibienne chez un porteur asymptomatique d'amibes.

Se remémorer un séjour tropical, même très ancien, est de nature à faciliter l'évocation du diagnostic d'amoebose tissulaire si celle-ci survient très tardivement.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/amibiase

www.cdc.gov/parasites/amebiasis/

https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/amebiasis

Gale

La gale ou scabiose est une dermatose contagieuse, prurigineuse, cosmopolite, très répandue notamment dans les collectivités humaines, due au parasitisme par un acarien *Sarcoptes scabiei* var *hominis*.

1. Épidémiologie

La gale est répandue dans le monde entier, sous tous les climats et dans toutes les classes socio-économiques. Un défaut d'hygiène des vêtements, l'absence d'eau courante, la pauvreté et le surpeuplement à l'intérieur des habitations sont des facteurs favorisants. La gale est considérée par l'OMS comme une Maladie Tropicale Négligée (MTN) depuis 2017 (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »). Il y aurait plus de 450 millions de cas par an dans le monde. La gale est souvent endémo-épidémique chez les enfants défavorisés en milieu tropical.

1.1. Agent pathogène

Sarcoptes scabiei var *hominis* est un acarien, parasite de l'épiderme, strictement adapté à l'homme. De forme globuleuse, la femelle adulte mesure environ 300 à 450 µm (photo 1). Elle est munie de 4 paires de pattes très courtes, 2 paires antérieures munies de ventouses et 2 postérieures se terminant par des soies.

1.2. Cycle

Les sarcoptes adultes s'accouplent à la surface de la peau de leur hôte. Le mâle disparait après l'accouplement tandis que la femelle fécondée s'enfonce aussitôt dans la peau en creusant une galerie, appelée aussi « sillon », située entre la couche cornée et la couche de Malpighi. Elle vit environ 1 mois en progressant de 1 à 2 mm par jour dans l'épiderme et en se nourrissant des cellules cornées. Elle pond environ 1 à 2 œufs par jour. Les œufs (taille 100 µm environ) éclosent dans le sillon sur les lieux de ponte et donnent chacun, en 3 à 4 jours, une larve hexapode qui gagne la surface de la peau. Chaque larve se transforme en nymphe puis en adulte mâle ou femelle qui se retrouve sur la surface cutanée. Le cycle dure environ 15 jours à 3 semaines. Après l'accouplement, les femelles fécondées pénètrent à nouveau le même hôte ou un autre après un contact cutané. Les sarcoptes ne peuvent survivre plus de 48 heures dans le milieu extérieur dans un climat tempéré et sec. Le passage de la femelle parasite d'un hôte à l'autre s'effectue donc avant sa pénétration lors d'un contact cutané direct ou par l'intermédiaire d'objets de toilette (gants, serviette), de vêtements ou de la literie. La gale peut donc être aussi une infection sexuellement transmissible voire nosocomiale si la contamination survient durant l'hospitalisation. Un sujet devient contagieux par contact étroit, dés la première génération d'adultes issus de sa peau soit environ à partir de la 3e semaine après avoir été lui même contaminé.

Photo 1. *Sarcoptes scabiei* femelle
(CD-Rom ANOFEL 4, Parasitologie, CHU Angers)

2. Physiopathologie

Le parasite se trouve en position superficielle entre la couche cornée et la couche de Malpighi, il ne pénètre donc pas dans le derme. Les galeries creusées par les femelles entraînent une réaction œdémateuse locale à l'origine des vésicules perlées. Le prurit n'est pas directement lié à la présence du parasite (strictement épidermique), mais aux réactions d'hypersensibilité dues aux antigènes issus des adultes, des œufs et des excrétas sensibilisant les cellules immunocompétentes du derme. Le prurit est donc retardé par rapport à la date présumée de le contamination : il n'apparaît que 3 à 4 semaines après l'infestation. Le prurit persistant entraîne un prurigo. Les nodules scabieux sont des infiltrats cellulaires dermiques, réactions allergiques secondaires aux antigènes sarcoptiques. Une hyperkératose se développe fréquemment chez le sujet âgé et sur un terrain immunodéprimé.

3. Clinique

3.1. Gale commune de l'adulte et de l'enfant

Le patient consulte habituellement pour un prurit qui touche souvent plusieurs personnes d'une même collectivité. Il est volontiers féroce, souvent continu, avec une recrudescence nocturne. La nuit, il peut être à l'origine d'insomnie. Les autres manifestations cutanées sont les vésicules, les sillons et les lésions de grattages (photo 2). Au début, le prurit est localisé aux endroits où il y a des sillons, c'est-à-dire aux espaces interdigitaux, puis il s'étend rapidement aux poignets (face interne) et au bord cubital des mains puis aux coudes, aux aisselles, aux mamelons, aux plis abdominaux, inguinaux, fessiers et au fourreau de la verge (chancre scabieux). Au bout de quelques jours, il est généralisé (photo 3).

Photo 2. Vésiculo-papules de gale interdigitales
(N. Contet-Audonneau, Parasitologie - Mycologie, CHU Nancy)

Photo 3. Lésions papuleuses et nodulaires de gale sur un membre inférieur de nourrisson
(R. Blaizot)

L'examen clinique retrouve au début des papules, puis des vésicules, puis des lésions de grattage qui vont parfois se surinfecter. Des nodules rosés, violacés, enchâssés dans le derme, prurigineux, peuvent aussi être observés notamment au niveau des aisselles. Le visage, le dos et la paume des mains, la plante des pieds sont habituellement épargnés. Le sillon scabieux, lésion sinueuse de 5 à 15 mm, légèrement surélevée et se terminant par une vésicule perlée, est pathognomonique mais retrouvée qu'au début de l'infestation. L'observation directe, à l'aide d'un dermatoscope et/ou un prélèvement par grattage cutané au niveau des lésions est utile pour confirmer le diagnostic. La surinfection de la gale par des streptocoques ou des staphylocoques est responsable d'impétigos avec un risque de syndrome post streptococcique (RAA) pour les streptocoques bêta-hémolytiques A (voir le chapitre : « Infections de la peau, des tissus mousn et des muscles »).

En zone d'endémie d'onchocercose, la gale peut être confondue avec la "gale filarienne", fréquente chez les enfants, touchant souvent les fesses (voir le chapitre « Filarioses »).

3.2. Gale du nourrisson

Le nourrisson est souvent agité, il pleure et dort mal. Il présente plus volontiers des lésions vésiculeuses, souvent surinfectées, siégeant principalement sur la plante des pieds mais aussi au niveau des aisselles, de l'ombilic et des fesses. Ces lésions peuvent ensuite s'étendre aux bras, à la poitrine et aux cuisses.

3.3. Gale profuse ou croûteuse (gale « norvégienne »)

Chez le sujet âgé et l'immunodéprimé ou après une corticothérapie locale intensive, la gale est moins prurigineuse, elle passe donc souvent inaperçue. Les parasites sont nombreux au niveau des lésions. Au niveau cutané, les lésions typiques du début se couvrent de squames puis de croûtes parfois épaisses et d'aspect blanc-jaune soufré. Contrairement à la forme commune de l'immunocompétent, les lésions peuvent se généraliser à toute la surface de la peau, y compris le visage, le dos, la paume des mains et la plante des pieds (photo 4). Cette forme profuse est très contagieuse, elle est responsable d'épidémies dans les centres de gériatrie et les services d'hospitalisation long séjour. Les prélèvements effectués sur n'importe quelle lésion mettent en évidence un nombre important de sarcoptes. Au cours du SIDA, cette forme clinique de gale est particulièrement tenace et difficile à traiter tant qu'il n'y a pas de restauration immunitaire sous antirétroviraux. Toute gale profuse persistante doit faire rechercher une infection par le VIH-SIDA.

Photo 4. Gale profuse croûteuse
(CD-Rom ANOFEL 4, M. Develoux,
Parasitologie - Mycologie, Hôpital Tenon, Paris)

3. Diagnostic

Il est clinique quand les lésions sont d'éléments et de localisations typiques et en cas de notion d'un contage dans les 3 semaines environ avant l'apparition du prurit, sinon il doit être confirmé par le prélèvement parasitologique. Le dermatoscope est un excellent outil d'observation ; il contribue efficacement au prélèvement. Celui ci doit être réalisé par une personne expérimentée, à l'aide d'un vaccinostyle, sur les lésions surtout caractéristiques au départ (sillons, vésicules perlées…). On peut également appliquer sur les lésions un fragment de cellophane adhésive (Scotch®) puis l'appliquer sur une lame de verre «porte-objet». D'autres lésions où le parasite peut être retrouvé, doivent être recherchées et prélevées : autour des mamelons chez la femme, au niveau des organes génitaux chez l'homme. La recherche peut être complétée par un prélèvement de fragments cutanés sous les ongles.

Tous les produits de grattage sont examinés au microscope à faible grossissement (× 10). On retrouve les sarcoptes, entiers (photo 1) ou fragmentés, leurs œufs ou leurs déjections.

4. Traitement et prévention

Le patient infesté doit être traité le plus tôt possible. Le traitement peut être local, associé ou non à une prise médicamenteuse par voie orale. En cas de gale croûteuse, le traitement local sera toujours associé au traitement par voie orale. Devant des lésions surinfectées, un traitement antibiotique peut être débuté. Il ne faut pas mettre le produit anti scabieux sur des lésions suintantes ou surinfectées

En collectivité et à l'hôpital, le traitement par voie orale est privilégié en raison de sa facilité d'emploi, notamment lorsqu'il y a un grand nombre de patients à traiter.

Les trois traitements possibles de 1re ligne sont la perméthrine crème à 5 %, le benzoate de benzyle en lotion à 10 %, et l'ivermectine *per os* (200 µg/kg en prise unique). Quel que soit le traitement choisi, il est indispensable de réaliser une deuxième cure entre J7 et J14 afin de tuer les nouveaux adultes éclos. Tous les sujets vivant sous le même toit ou tous les cas contact doivent être traités en même temps, même s'ils sont asymptomatiques.

Les traitements topiques doivent être appliqués pendant 8 à 12h sur toutes les régions du corps, y compris le cuir chevelu, l'aine, les organes génitaux externes, le nombril, sous les ongles et entre les orteils. La peau doit être propre et sèche avant application.

La perméthrine crème est disponible chez le nourrisson après deux mois. L'ivermectine n'est pas autorisées chez la femme enceinte ou chez l'enfant de moins de 15 kg, bien que des utilisations hors autorisation de mise sur le marché (AMM) (demi-comprimé écrasé, etc) soient discutables après avis spécialisé.

En même temps que le traitement scabicide, il est indispensable de traiter la literie (draps de lit, taies d'oreillers), le linge de peau, le linge de toilette et tout ce qui peut être au contact de la peau parasitée : vêtements, chaussures, parfois l'ensemble du domicile du patient (mobiliers fauteuils…) surtout en cas de gale profuse. Le linge doit être lavé à plus de 60 °C ou enfermé hermétiquement dans un sac plastique avec un scabicide de contact (pyréthrinoïde, DDT) pendant 48 heures. Chez les enfants en bas âge, il ne faut pas oublier de traiter aussi ses jouets (peluches, « doudous ») ainsi que le tapis de jeu, la poussette ou le landau. Il est recommandé de couper les ongles courts des patients pour éviter une réinfection et la surinfection dues aux lésions de grattage. La désinfection des locaux n'a plus lieu d'être car le parasite ne survit pas hors de son hôte.

Il convient aussi de rechercher la source de contamination. Il est donc important de faire une enquête soigneuse autour du malade pour rechercher et traiter tous les sujets pouvant être à leur tour infestés : conjoint, famille, entourage proche, autres enfants scolarisés, etc. En milieu tropical et notamment en zone isolée, le congélateur (parfois plus fréquent que les machines à laver) peut être utilisé en y plaçant les vêtements à -10°C pendant 5 heures. La mise à disposition gratuite de scabicide de contact apporte un atout majeur dans le traitement. Il est parfois difficile aux parents d'amener l'ensemble d'une fratrie en consultation, et le praticien peut être amené à prescrire ou délivrer les traitements pour des personnes non vues. Le surpeuplement des habitations étant fréquent, le traitement de tout le foyer, y compris les cas asymptomatiques, est fondamental. Certaines communautés traditionnelles peuvent préférer des traitements topiques à la forme *per os*, d'autres au contraire ne disposeront pas de lieu adapté (salle de bain) pour appliquer ou rincer une crème. Le risque d'eczématisation et/ou surinfection après utilisation de plantes traditionnelles est important. Le praticien doit prendre le temps d'intégrer les spécificités culturelles et matérielles de la zone tropicale où il exerce.

La prévention repose sur l'amélioration de l'hygiène individuelle et collective et la disponibilité en eau courante.

Il est prouvé que les programmes de distribution étendue d'ivermectine pour lutter contre l'onchocercose, la filariose lymphatique ou les nématodoses intestinales participent à la réduction de la gale ou niveau communautaire.

Les programmes d'administration systématique d'ivermectine contre la gale aux enfants permettent aussi une réduction des impétigos et des helminthoses intestinales.

Les programmes de lutte combinant la distribution d'azithromycine contre le trachome et/ou le pian et celle d'ivermectine contre la gale entrent dans le cadre de l'intégration des moyens de lutte contre ces maladies de l'enfance dans les pays à ressources limitées.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

CD photos ANOFEL :
http://www.cdanofel.fr

Cours de parasitologie :
http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie

Gale. OMS :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/scabies

Tungose

1. Épidémiologie

La tungose appelée communément « puce chique » est une ectoparasitose occasionnée par le développement dans l'épiderme d'une puce fécondée du genre *Tunga*. Les cas humains sont essentiellement dus à l'espèce *Tunga penetrans* (*Sarcopsylla penetrans*) et plus rarement *Tunga trimamillata*.

Les adultes sont de petite taille (0,8 à 1 mm), ils vivent dans un sol sableux, dans les régions tropicales chaudes et humides. Seule la femelle fécondée devient parasite en s'enfonçant dans la peau et en s'enkystant entièrement dans l'épiderme de son hôte. Grâce à son orifice de ponte, elle élimine ses œufs au bout de 8 à 10 jours après la pénétration. Elle pond ainsi toute sa vie qui dure en moyenne 3 à 4 semaines. Les œufs (200 à 250 microns) émis dans le sol libèrent une larve qui évolue à l'état adulte en 8 jours. Après 2 semaines et deux mues, la larve se transforme en nymphe en 8 jours environ et du cocon sort l'adulte.

La tungose est répandue dans toute l'Afrique intertropicale et à Madagascar, sur le continent latino américain, du nord de l'Argentine et du Chili jusqu'au Mexique, à l'exception des zones d'altitude. On la retrouve principalement dans le sol des élevages de porcs, de moutons, de chèvres et autour des habitats humains dans les zones fréquentées par les chiens. Généralement bénigne et facile à traiter pour le voyageur, la tungose est en revanche endémique dans de nombreuses communautés d'Afrique et d'Amérique du Sud où elle peut entraîner des surinfections et des atteintes chroniques handicapantes au niveau des pieds.

L'homme se contamine en marchant pieds nus au contact des femelles adultes.

Des cas sporadiques autochtones ont été décrits en Asie. Les cas européens sont tous importés.

2. Physiopathologie

Le mâle a une vie libre, seule la femelle est parasite.

La puce est située a la jonction dermo-épidermique. En 7 à 10 jours, l'abdomen se distend, la puce est prisonnière des tissus de l'hôte, ne laissant ouverts sur l'extérieur que les stigmates respiratoires et l'orifice de ponte. Se nourrissant en permanence, la femelle se transforme progressivement, par distension extrême de son abdomen, en une boule blanchâtre de 5 à 7 mm de diamètre. Le parasitisme est douloureux et gêne la marche. La surinfection est habituelle. Les lésions, typiques au début, peuvent se transformer en placards inflammatoires compliqués de lymphangites et d'adénites si les chiques ne sont pas extraites.

3. Clinique

Dans la peau de son hôte, la puce prend la forme d'un nodule blanchâtre (correspondant aux oeufs dans l'abdomen de la femelle) centré par un point noir (correspondant au corps de la femelle), responsable de l'aspect en « boule de gui » et causant un prurit parfois douloureux. Le pied, notamment les zones sous-unguéales des orteils, est la localisation la plus fréquente, la voûte plantaire et les régions péri-malléolaires sont aussi touchées (photo 1). D'autres localisations sont aussi observées, en particulier au niveau des mains suite à une manipulation de sols (terre, sable…) parasités.

Photo 1. Tungose du bord interne de la plante de pied

Le diagnostic repose sur la localisation et l'aspect en « boule de gui » de la lésion : petit nodule blanchâtre, de 1 cm de diamètre, centré par un point noir correspondant à l'extrémité postérieure du parasite (photo 2).

Photo 2. Lésions de *Tunga penetrans* sous-unguéales (CHU St Louis)

4. Traitement et prévention

4.1. Traitement curatif

Il consiste à extirper le parasite par énucléation soit à l'aide d'une aiguille soit d'un punch à biopsie cutanée qui ne sera enfoncé que d'un millimètre de profondeur, suffisant pour décoller la femelle avec tous ses oeufs. En cas de lésions nombreuses, il est préférable de recouvrir préalablement d'une crème anesthésiante pendant une heure, ce qui permettra également d'étouffer la femelle et facilitera l'extraction par le plan de clivage entre les tissus épidermiques et l'abdomen de la puce (photo 3). Après l'énucléation, la plaie doit être désinfectée. La femelle doit être intégralement retirée avec ses oeufs (photo 4). La vaccination antitétanique doit être contrôlée ou refaite. En cas de surinfections ou de lésions multiples, il est préconisé un traitement antibiotique par voie orale.

Photo 3. Extraction de la puce

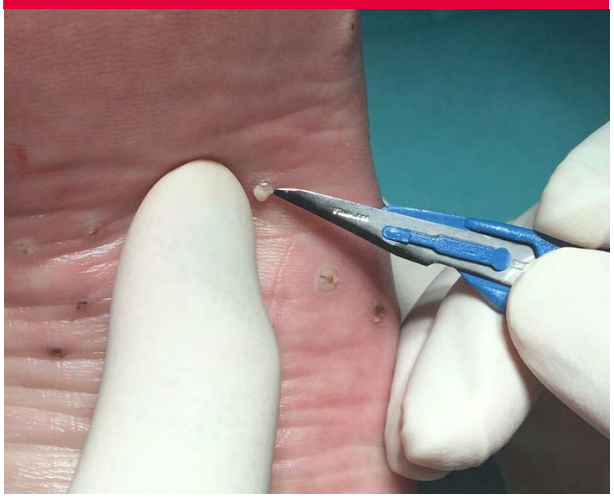
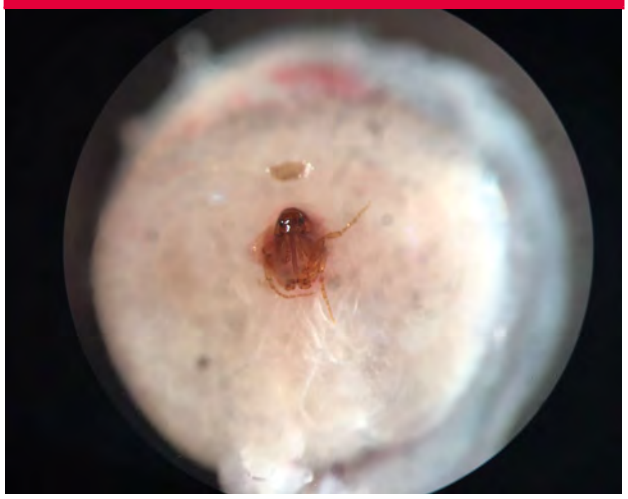


Photo 4. Aspect de la femelle après extraction



4.2. Prévention

La prévention de la tungose, applicable aussi chez le voyageur, repose sur le port de chaussures fermées. Il faut éviter la marche pieds nus ou en chaussures ouvertes sur les sols sablonneux, en particulier dans les zones à risques (cf. le paragraphe 1. Épidémiologie).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

CD photos ANOFEL :
http://www.cdanofel.fr

Cours de parasitologie :
http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie

Tungose OMS :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tungiasis

Myiases

1. Épidémiologie

Les myiases sont des parasitoses humaines ou animales dues à des larves (« asticots ») de mouches non piqueuses. Les espèces de mouches responsables de myiases sont nombreuses : certaines sont strictement tropicales, d'autres ont une distribution mondiale (tableau 1). Les larves de mouches, issues des œufs, se nourrissent soit de tissus de mammifères vivants (le parasitisme est obligatoire), soit de produits de décomposition (le parasitisme est accidentel).

L'infestation de l'homme va résulter du contact avec des œufs de mouches par :
- contact avec un support inerte (sol, linge…) où ont été déposés les œufs ;
- apport des œufs par un autre arthropode ;
- pénétration intracavitaire des larves ;
- ponte directe sur la peau saine ou lésée.

Tableau 1. Principales mouches responsables de myiases
Myiase épicutanée *Auchmeromyia senegalensis* : Afrique tropicale
Myiases sous-cutanées Myiases furonculoïdes : *Cordylobia anthropophaga* : Afrique tropicale *Dermatobia hominis* : Amérique Centrale et du Sud Myiase rampantes : *Hypoderma* spp (cosmopolite) *Gasterophilus* spp (cosmopolite)
Myiases cavitaires Myiase oculaire : *Oestrus ovis* (cosmopolite) Myiase nasosinusienne : *Lucilia, Sarcophaga, Calliphora* (cosmopolites) Myiase du conduit auditif : *Lucilia, Sarcophaga, Calliphora* (cosmopolites)
Myiases des plaies *Cochliomyia hominivorax* : Amérique tropicale *Chrysomyia* : Asie, Afrique tropicale, Australie *Lucilia, Sarcophaga, Calliphora, Callitroga* (cosmopolites) *Musca, Fannia* (cosmopolites)

2. Physiopathologie

- On distingue les myiases épicutanées et sous-cutanées, les myiases cavitaires et des conduits naturels, les myiases des plaies.
- La myiase épicutanée résulte d'un bref contact avec la larve hématophage d'une mouche (*Auchmeromyia luteola*).
- Dans les autres types de myiases, les larves issues des œufs se développent dans les tissus ou les cavités, engendrant des lésions inflammatoires plus ou moins délabrantes.

- Les myiases sous-cutanées sont furonculoïdes (les larves traversent la peau puis s'immobilisent plus ou moins profondément pour leur maturation) ou migrantes (les larves se déplacent de quelques centimètres par jour sous la peau).
- Les myiases cavitaires ou des conduits naturels sont consécutives à des pontes d'œufs au niveau des fentes palpébrales, à proximité d'orifices naturels (narines, conduits auditifs, urètre, vagin, anus…) ou résultent de leur ingestion orale.
- Les myiases des plaies succèdent à une attirance des mouches pour les tissus nécrosés et souvent malodorants ; elles viennent s'y nourrir et pondre leurs œufs.

3. Clinique

3.1. Myiase épicutanée

En Afrique tropicale, la mouche *Auchmeromyia senegalensis* pond ses œufs sur le sol terreux des habitations. La larve ou « ver de case », de 5 mm de longueur, se dissimule le jour sous une natte et, hématophage, vient piquer le dormeur la nuit. La piqûre est peu douloureuse mais peut causer localement un œdème.

3.2. Myiases sous-cutanées

3.2.1. Myiases furonculoïdes (tableau 2)

Tableau 2. Myiases furonculoïdes

Diptère	*Cordylobia anthropophaga*	*Dermatobia hominis*
Géographie	Afrique	Amérique Centrale et du Sud
Transmission	Linge, sable	Moustique
Localisation	Zones couvertes	Zones découvertes
Nombre	1 à plusieurs dizaines	1 à 5 lésions
Développement	7 à 21 jours	1 à 2 mois
Extraction	Manuelle	Souvent chirurgicale

Ce sont les plus fréquentes.

- En Afrique, au sud du Sahara, les myiases sont surtout dues à *Cordylobia anthropophaga*, une mouche de couleur gris jaunâtre, mesurant 8 à 11 mm de long, qui pond des œufs sur le sol ou sur les linges (serviette, drap humide, chemise…) surtout s'ils sont contaminés par des urines ou des selles. L'affection touche de nombreux animaux domestiques (chien, chat…) et affecte davantage les enfants que les adultes. Elle peut se contracter au contact du sol humide ou par le port d'un vêtement souillé. Au contact de la chaleur cutanée, l'œuf éclot, donnant issue à une larve qui s'enfonce immédiatement à travers la peau. Deux à trois jours après la pénétration active de la larve, apparaît une papule furonculoïde au niveau de laquelle il est ressenti, de façon intermittente, des piqûres peu douloureuses. La larve poursuivant sa croissance dans les couches les plus superficielles de l'épiderme, le furoncle se perfore et, à l'orifice, on observe de façon intermittente son extrémité postérieure mobile, pourvue de deux points noirs correspondant aux stigmates respiratoires. La lésion prend en une semaine une forme oblongue caractéristique. Lorsque les larves ont atteint leur plein développement, elles se laissent tomber sur le sol où elles se transforment en pupes. *Cordylobia anthropophaga,* encore dénommée ver de Cayor, cause souvent des lésions multiples (photo 1).

Photo 1. Ver de Cayor

- Dans les zones forestières d'Amérique Centrale et du Sud, la plupart des myiases sont dues à *Dermatobia hominis* ou ver-macaque. La mouche, gris bleu acier, mesurant 2 cm, dépose ses œufs sur l'abdomen d'un moustique hématophage (photo 2). Ces œufs sont ensuite déposés par le moustique sur la peau de mammifères sauvages ou domestiques ou encore de l'homme à la faveur de la piqûre de l'insecte. Ils donnent naissance à une larve qui pénètre la peau, souvent au niveau du cuir chevelu (photo 3). Les lésions sont profondes, se manifestant par une papule inflammatoire puis évoquant un furoncle (photo 4). La douleur causée en profondeur par les mouvements de la larve, maturant en six semaines, est vive. La lésion peut se compliquer d'abcès et de lymphangite.

Photo 2. *Dermatobia hominis* adulte

Photo 3. Larve de stade 2 de *Dermatobia hominis* adulte (E. Clyti)

Photo 4. Myiase furonculeuse du visage
(E. Clyti)

3.2.2. Myiases rampantes

- Cosmopolites, les larves d'*Hypoderma*, parasitent les bovins et les ovins. Les animaux avalent, en se léchant, les œufs de la mouche déposés sur leurs poils. Les œufs éclosent dans l'estomac et les larves migrent jusqu'à la peau qu'elles perforent. L'homme se contamine par contact avec l'animal en déglutissant accidentellement les œufs. Les migrations sont erratiques et se traduisent par des signes allergiques (prurit, urticaire, arthro-myalgies). Elles peuvent ensuite provoquer des lésions furonculoïdes, des tuméfactions rampantes ou des atteintes profondes après égarement dans le système nerveux ou l'œil.
- Cosmopolites aussi, les larves de *Gasterophilus* parasitent les chevaux, les ânes et les mulets mais peuvent exceptionnellement concerner l'homme. Elles cheminent sous les téguments, laissant derrière elles des trajets de quelques centimètres par jour, sinueux, ecchymotiques. Après quelques jours à quelques semaines, les déplacements cessent et de petites élevures se forment, laissant sourdre une sérosité puis les larves elles-mêmes.

3.3. Myiases cavitaires ou des conduits naturels

Les myiases cavitaires de la face résultent de la ponte des œufs de mouche au niveau des yeux, des narines ou des conduits auditifs ou à leur proximité immédiate (photo 5).

- *Oestrus ovis*, dans les régions d'élevage de moutons, est responsable, par ses larves, de conjonctivite avec sensation de corps étrangers et parfois d'ulcération cornéenne (photo 5).
- *Lucilia* et plusieurs autres espèces de mouches cosmopolites, peuvent provoquer des nasomyiases (prurit, rhinorrée séreuse puis purulente, douleur locale) avec parfois atteinte des sinus ou des otomyiases se manifestant par du prurit et une douleur locale précédant une rupture tympanique (otite).

Les myiases intestinales, exceptionnelles, résultent de l'ingestion d'aliments avariés contenant des larves de mouches qui, bien que souvent détruites par les sucs digestifs, peuvent survivre et causer des douleurs abdominales, voire des hémorragies et des perforations digestives.

Tout aussi rares sont les myiases génito-urinaires, de l'urètre, de la vessie, du vagin ou du rectum, résultant d'une hygiène défectueuse.

Photo 5. Myiase intra-oculaire

3.4. Myiases des plaies

- Diverses espèces de larves de mouches peuvent parasiter les plaies. En Amérique du Sud, l'espèce *Cochliomyia hominivorax* peut détruire les cartilages et les os.
- Cependant, la plupart des larves de diverses espèces de mouches sont sans conséquence néfaste au niveau des plaies ou des ulcères et certaines d'entre elles sont même utilisées pour déterger les lésions infectées (larvothérapie).

4. Diagnostic

- Pour les myiases superficielles, le diagnostic est basé en premier lieu sur l'aspect clinique et la zone géographique.
- Une hyperéosinophilie sanguine, toujours modérée si elle existe, est possible.
- La certitude diagnostique est apportée par la mise en évidence de la larve. Les larves sont cylindriques, annelées, mesurant de 2 mm à 2 cm. La détermination d'espèce est affaire de spécialistes qui identifient les crochets buccaux, les épines cuticulaires, les stigmates respiratoires postérieurs, dont la morphologie varie selon le genre et l'espèce.

5. Traitement

- Les larves des lésions furonculoïdes peuvent être extraites par simple pression digitale de part et d'autre de la lésion cutanée. Une occlusion préalable à visée anoxique par un pansement vaseliné ou du tulle gras facilite l'extraction. Cependant, les larves de *Dermatobia hominis* nécessitent souvent une extirpation chirurgicale en raison de leur forme renflée et d'épines cuticulaires acérées (photo 6).
- On associe systématiquement une antisepsie de la plaie et, en cas d'infection bactérienne, une antibiothérapie. Le statut vaccinal contre le tétanos sera vérifié.
- Les myiases rampantes seraient sensibles à l'ivermectine à la dose de 200 microgrammes/kg en prise unique. Ce médicament est contre-indiqué dans les localisations oculaires où le traitement ne peut être que chirurgical.

- Pour les larves des myiases cavitaires, on a préconisé des injections de chloroforme ou, dans les nasomyiases, de simples inhalations de ce produit qui anesthésie les larves, chassées ensuite par des irrigations de sérum physiologique ou extraites avec une pince.
- Les myiases des plaies nécessitent un décapage, suivi d'une antisepsie.

Photo 6. Extraction de myiase cutanée

6. Prévention

- La myiase à *Auchmeromyia luteola* peut être évitée en remplaçant la natte au sol par une literie surélevée, isolant le dormeur.
- La myiase à *Cordylobia anthropophaga* est prévenue en évitant de laisser pendre ou sécher du linge à l'extérieur des logements. Le repassage au fer chaud tue les larves.
- À l'exception de la myiase à *Dermatobia hominis*, la plupart des autres types de myiases sont la conséquence d'une promiscuité avec des animaux et surtout d'un manque d'hygiène corporelle. Il est recommandé de couvrir systématiquement toute plaie cutanée par un pansement.
- D'une manière générale, il faut chercher à détruire les mouches par des produits insecticides et à limiter leurs gîtes de ponte.

Recommandations aux voyageurs

Chez les voyageurs, les myiases à *Cordylobia anthropophaga* acquises en Afrique subsaharienne sont plus fréquentes que celles à *Dermatobia hominis* contractées en Amérique latine. Le risque d'être atteint d'une autre espèce de myiases est très faible.

Pour éviter d'être atteint par *C. anthropophaga*, il faut veiller, si on ne peut laisser sécher le linge dans des locaux isolés de l'extérieur, à repasser celui-ci au fer chaud. Pour un bref séjour, mieux vaut emporter des vêtements en nombre suffisant pour se changer sans être obligé de recourir à leur lavage.

Si ce n'est la désinfection immédiate de toute lésion de piqûre de moustique, il n'y a pas de moyen de prévention de la myiase à *D. hominis*, hormis l'utilisation de répulsifs cutanés et de moustiquaires.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.cdc.gov/parasites/myiasis/

Filarioses

1. Épidémiologie

Les filarioses sont des parasitoses causées par des vers ronds (nématodes) et transmises par des vecteurs (insectes ou crustacés). L'homme, hôte définitif, héberge les stades adultes du parasite qui produisent des embryons appelés microfilaires (tableau 1). La filariose lymphatique et l'onchocercose font partie des cinq Maladies Tropicales Négligées (MTN) les plus fréquentes dans le monde (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).

Tableau 1. Caractéristiques générales des principales filarioses

Maladie	Localisation vers adultes	Localisation microfilaires	Répartition géographique	Vecteur
Onchocercose	Nodules sous-cutanés	Derme et tissus de l'œil	Afrique intertropicale, nord du Brésil, sud du Venezuela	Simulies
Loase	Sous-cutanée, fascias	Sang (périodicité diurne)	Afrique centrale	Chrysops (taon)
Filarioses lymphatiques	Système lymphatique	Sang (nocturne)	Inde, Asie du Sud-Est, Afrique, Haïti, Guyana, Pacifique	Moustiques

L'onchocercose, causée par *Onchocerca volvulus*, est transmise par des moucherons se reproduisant dans les cours d'eau à courant rapide : les simulies (figure 1). Les programmes de lutte ont considérablement réduit les prévalences de l'infection en Afrique et éliminé celle-ci dans tous les foyers latino-américains sauf celui du territoire Yanomami (figure 2). Les vers adultes vivent 10-15 ans dans des nodules sous-cutanés. Les microfilaires, qui envahissent le derme et les tissus de l'œil, constituent le stade pathogène du parasite.

Figure 1. Cycle parasitaire de l'onchocercose

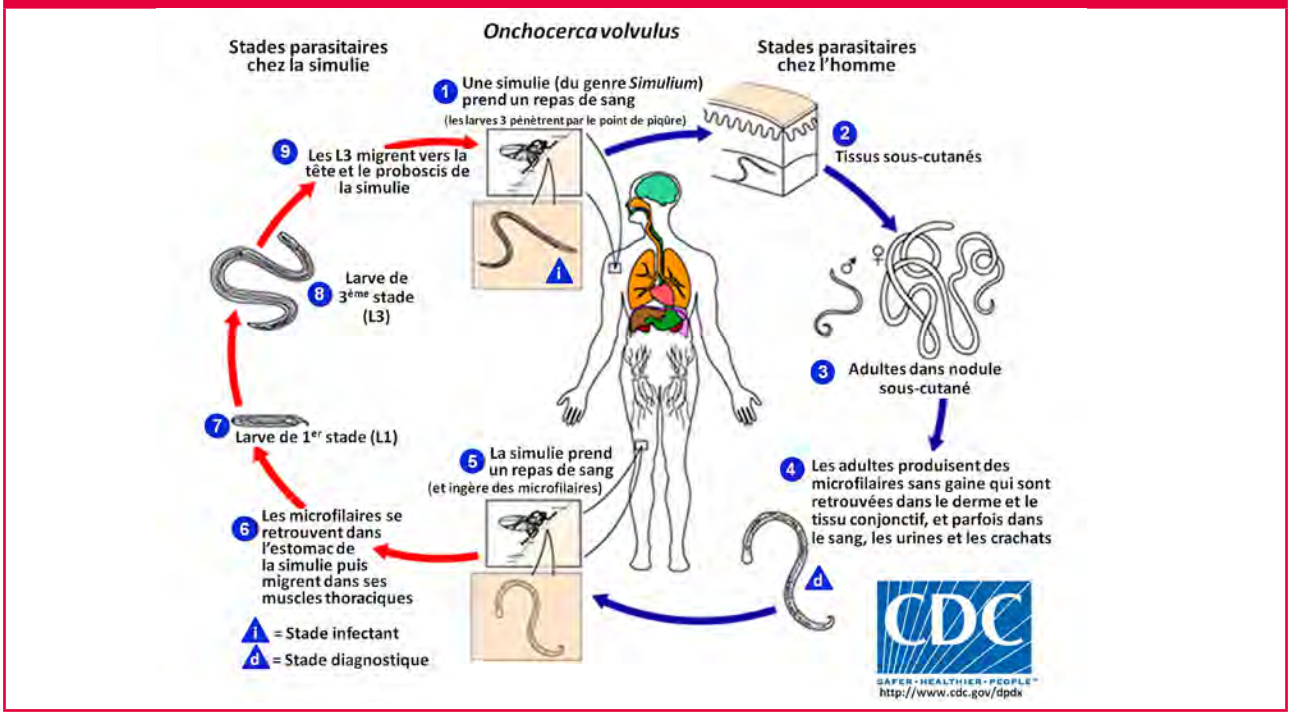


Figure 2. Répartition de l'onchocercose en Afrique

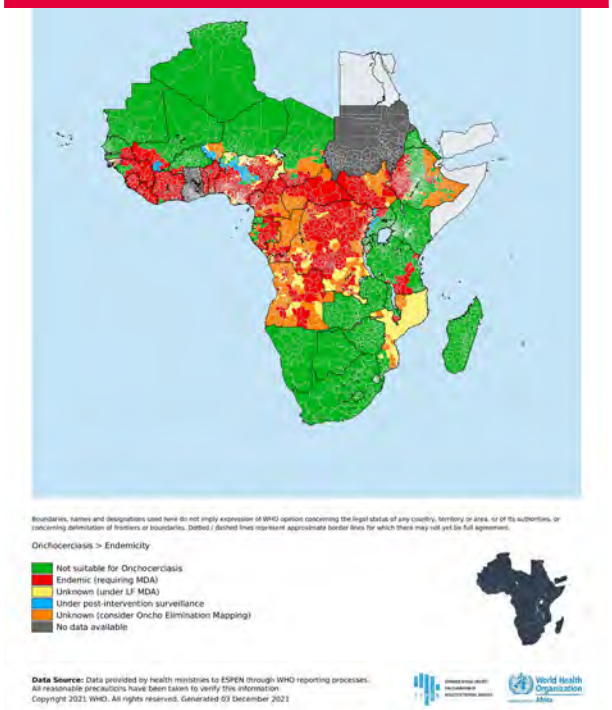
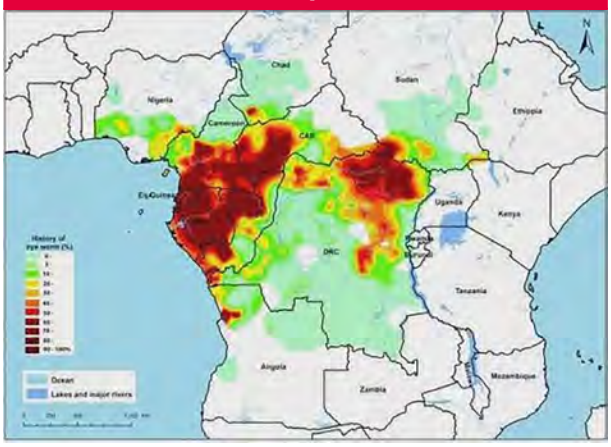
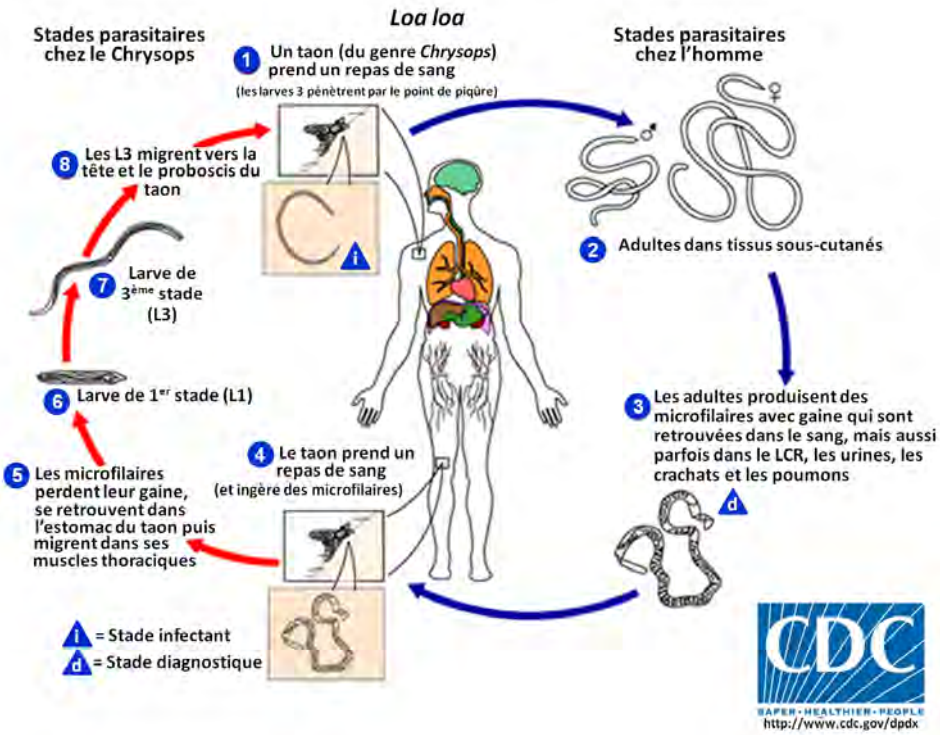


Figure 3. Répartition de l'onchocercose en Amérique latine



La loase, due à *Loa loa*, n'est présente qu'en Afrique centrale, surtout en zone de forêt (figure 3). Elle est transmise par des taons (Chrysops) (figure 4). Les vers adultes peuvent vivre 20 ans. La densité des microfilaires dans le sang périphérique présente un pic en milieu de journée. Les signes cliniques sont relativement bénins mais les sujets présentant une forte microfilarémie peuvent développer des réactions sévères après la prise de médicaments antifilariens.

Figure 4. Cycle parasitaire de la loase



Les filarioses lymphatiques, qui toucheraient plus de 50 millions de personnes, sont causées par trois espèces : *Wuchereria bancrofti*, présente en Inde, en Asie du Sud-Est, en Afrique, en Haïti, au Guyana et dans les îles du Pacifique, *Brugia malayi* (Asie du sud-est) et *B. timori* (Indonésie) (figures 5 et 6). Elles sont transmises par des moustiques (*Anopheles, Culex, Aedes, Mansonia*) (figures 7 et 8). Les vers adultes, localisés dans le système lymphatique, vivent en moyenne 5-8 ans et sont la cause de la pathologie. Les microfilaires ont une périodicité nocturne (sauf dans le Pacifique).

Les filarioses à *Mansonella* (*M. perstans, M. streptocerca* et *M. ozzardi*) sont généralement considérées comme peu pathogènes.

Figure 5. Répartition des filarioses lymphatiques

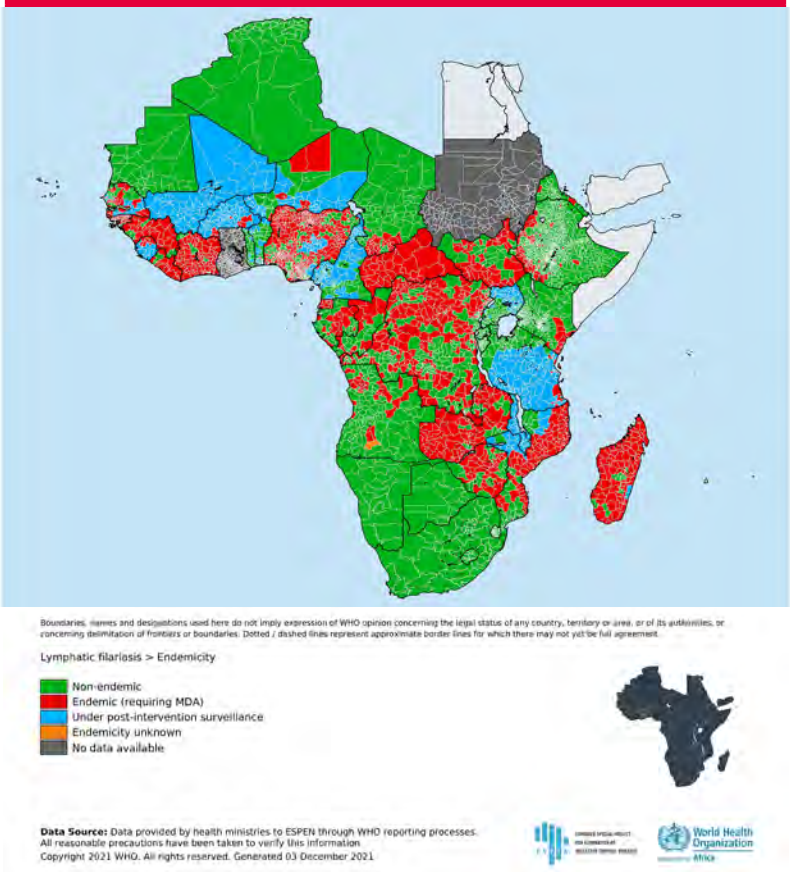


Figure 6. Répartition des filarioses lymphatiques

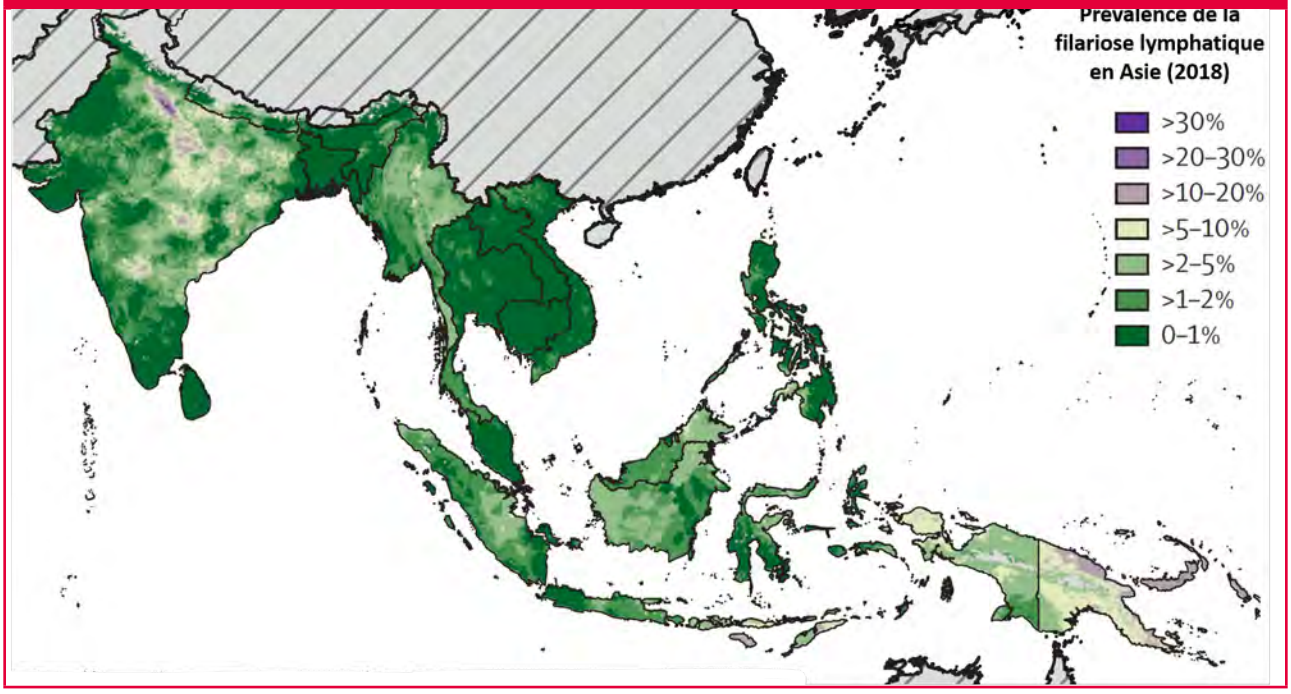


Figure 7. Cycle parasitaire de la bancroftose

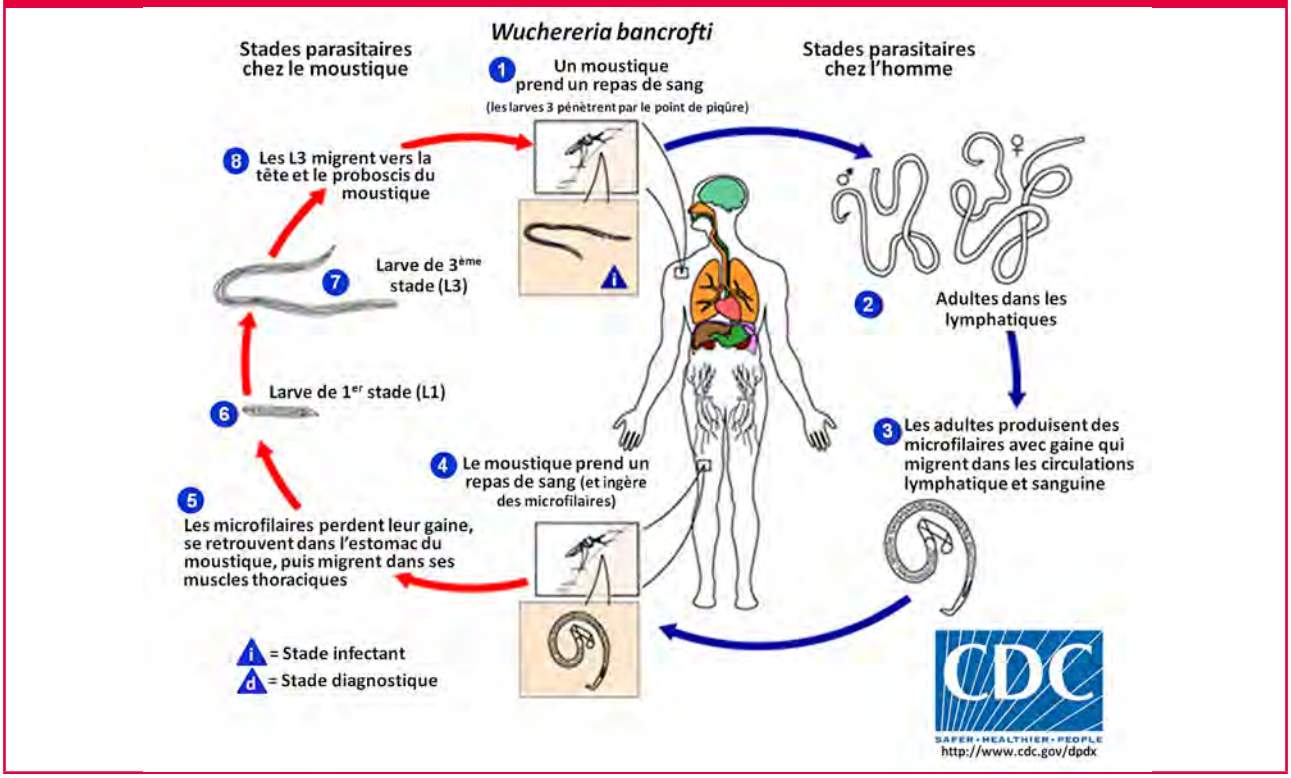
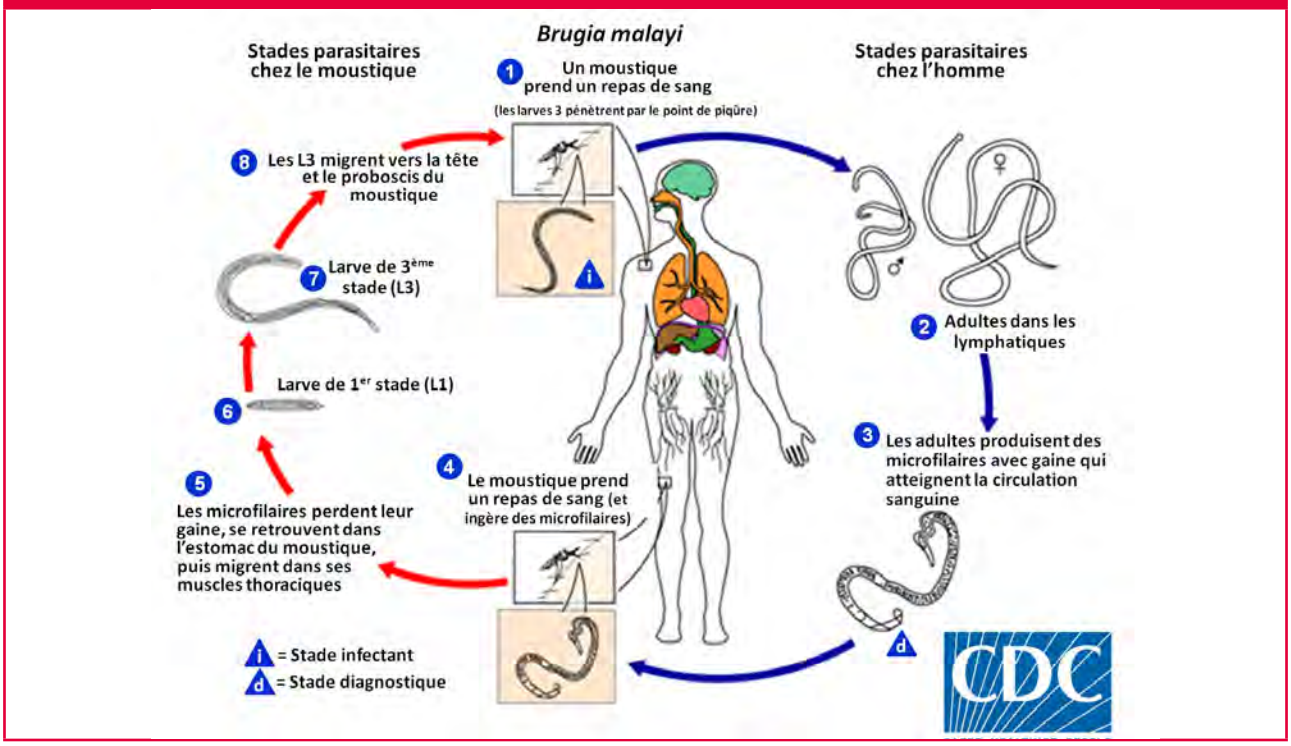
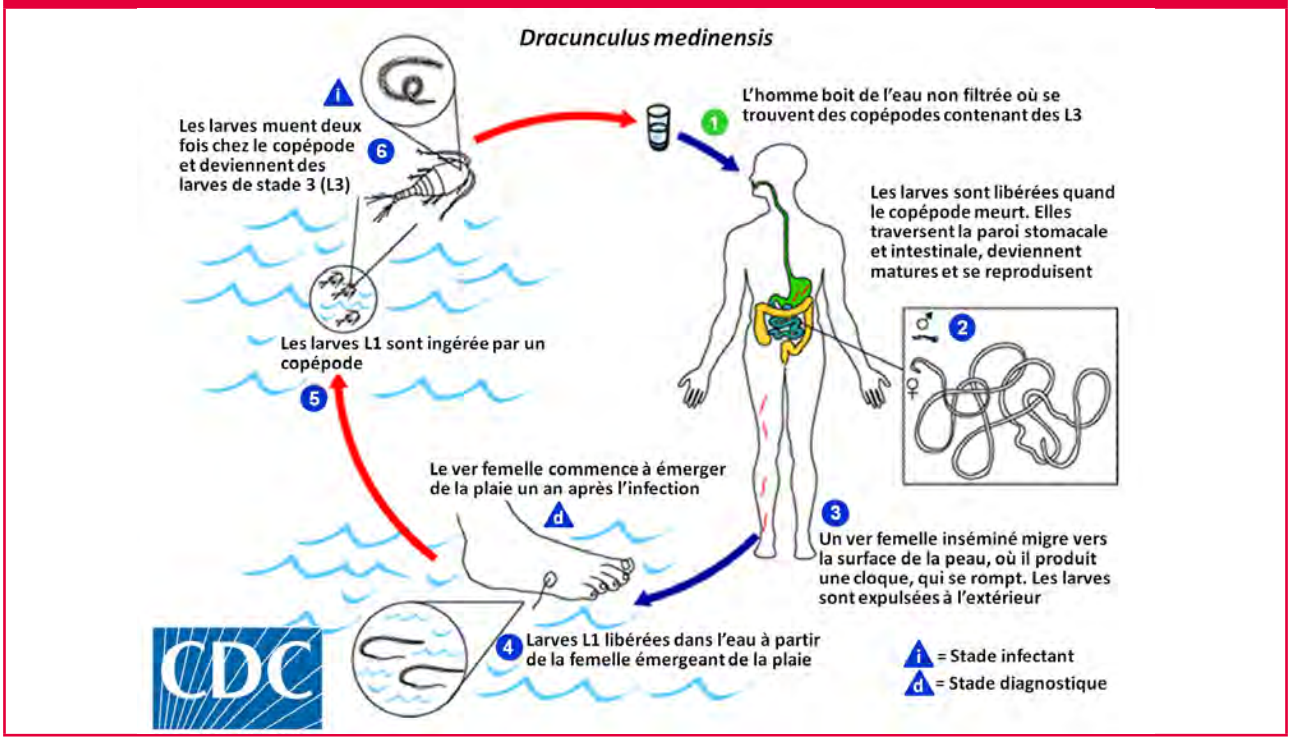


Figure 8. Cycle parasitaire de la filariose à *Brugia malayi*



La dracunculose (« ver de Guinée » ou « filaire de Médine ») est souvent considérée comme une filariose bien que *Dracunculus medinensis* ne soit pas une filaire au sens parasitologique du terme. L'homme s'infecte en buvant de l'eau contenant de minuscules crustacés (*Cyclops*) infectés (figure 9). Un an après l'infestation, le ver femelle adulte perfore la peau, le plus souvent au niveau d'un membre inférieur (photo 1). Le contact de la plaie avec de l'eau induit l'expulsion des embryons qui seront ensuite ingérés par les *Cyclops* présents dans le point d'eau. La dracunculose, en cours d'éradication, reste endémique au Soudan du Sud, au Mali, au Tchad et en Ethiopie.

Figure 9. Cycle parasitaire de la dracunculose



Grâce à la campagne mondiale d'éradication, la dracunculose est en passe d'être la deuxième maladie infectieuse éradiquée dans le monde. En 2020, 6 pays ont notifié au total 27 cas humains de dracunculose, dont 12 au Tchad et 11 en Ethiopie. La mise en évidence récente de réservoirs animaux de *D. medinensis* (chiens en particulier) pourrait modérer cet espoir d'éradication.

Photo 1. Dracunculose : micro-ulcère cutané chronique de la cheville avec issue de la « filaire » et extraction mécanique traditionnelle

2. Physiopathologie

2.1. Onchocercose

En dehors des nodules contenant les vers adultes, la plupart des manifestations de l'onchocercose sont dues à une réponse immunitaire de type cellulaire contre les microfilaires et contre des bactéries symbiotiques (*Wolbachia*) présentes à l'intérieur du parasite. Les symptômes augmentent en intensité avec la charge parasitaire. La présence de nodules crâniens est un facteur de risque de lésions oculaires. La choriorétinite est causée par une réaction croisée entre un antigène du parasite et un antigène rétinien. Le tableau particulier observé chez les expatriés (voir plus bas) serait dû au fait que l'immunosuppression induite par le parasite est moindre chez ces personnes.

2.2. Loase

Outre le passage du ver adulte sous la conjonctive de l'œil, le principal symptôme de la loase est l'apparition d'œdèmes transitoires dits « de Calabar ». Leur physiopathologie est mal connue mais on sait qu'ils peuvent être induits par la rupture d'un ver adulte à distance de l'œdème. Il s'agit donc d'un phénomène allergique (angiœdème) et non mécanique. Dans plus de 30 % des cas, les personnes infectées par *Loa loa* ne présentent pas de microfilaires sanguines ; cette loase, dite « occulte », a un caractère familial et est peut-être due à un profil immunitaire particulier conduisant à la destruction rapide des microfilaires. *Loa loa* ne contient pas de *Wolbachia*.

2.3. Filarioses lymphatiques

La présence de vers adultes vivants dans les vaisseaux lymphatiques entraîne une dilatation de ces derniers, d'abord sans inflammation. L'aggravation du processus, notamment si les vers sont nombreux, entraînera une rupture des lymphatiques conduisant à une hydrocèle, une chylocèle ou une chylurie. Par ailleurs, la stase au niveau des capillaires lymphatiques facilite la survenue d'infections cutanées secondaires et d'une dermato-lymphangio-adénite caractérisée par un œdème douloureux associé à une fièvre et des frissons. La répétition des épisodes, combinée à la dysfonction lymphatique, aboutit à la formation d'un lymphœdème chronique dont le stade ultime est l'éléphantiasis. D'autre part, la mort d'un ver adulte peut entraîner soit la formation d'un nodule parfois palpable, soit une crise de lymphangite aiguë progressant de façon centrifuge. Celle-ci se présente sous forme d'un cordon visible au niveau d'un membre ou donnera un tableau de funiculite ou d'orchi-épididymite si elle

affecte le cordon spermatique. Elle peut être accompagnée d'une fébricule, de céphalées et de malaise. Enfin, le rare mais grave poumon éosinophile tropical est dû à une hypersensibilité aux microfilaires. Les filaires lymphatiques contiennent des *Wolbachia*.

3. Clinique

3.1. Onchocercose

Les nodules contenant les vers adultes sont le plus souvent situés en regard des plans osseux (crêtes iliaques, trochanters, genoux, gril costal (photo 2), crâne). Outre le prurit, l'onchocercose provoque plusieurs types de lésions cutanées : dermatite papulaire aiguë (photo 3) (« gale filarienne » fréquente chez les enfants, avec prurit, lésions de grattage, touchant souvent les fesses), dermatite papulaire chronique (photo 4), dermatite lichénifiée (dite *sowda* si elle ne touche qu'un membre), atrophie cutanée précoce (photo 5) et dépigmentation localisée aux crêtes tibiales.

Au niveau oculaire, des microfilaires peuvent être vues à la lampe à fente flottant dans la chambre antérieure. Les lésions touchent la cornée (kératites ponctuées centrées sur des microfilaires en dégénérescence, kératite sclérosante associée à une néo-vascularisation (photo 6)), l'iris (irido-cyclite), la choriorétine (altération de l'épithélium pigmentaire avec dépôts de pigment, puis choroïde à nu) et la papille optique (atrophie optique associée à un rétrécissement du champ visuel). Les lésions graves peuvent conduire à la cécité (voir le détail des lésions oculaires au chapitre « Infections oculaires »). Des atteintes lymphatiques et une association entre onchocercose et épilepsie ont aussi été décrites.

Les individus infectés pour la première fois à l'âge adulte, notamment les expatriés, peuvent présenter un œdème inflammatoire d'un membre, associé à un prurit (« gros bras camerounais » ou « congolais »). Dans ce cas, on retrouve rarement des microfilaires dans la peau.

Photo 2. Nodules onchocerquiens

Photo 3. Dermatite papulaire aiguë onchocerquienne

Photo 4. Dermatite papulaire chronique onchocerquienne

Photo 5. Atrophie cutanée onchocerquienne

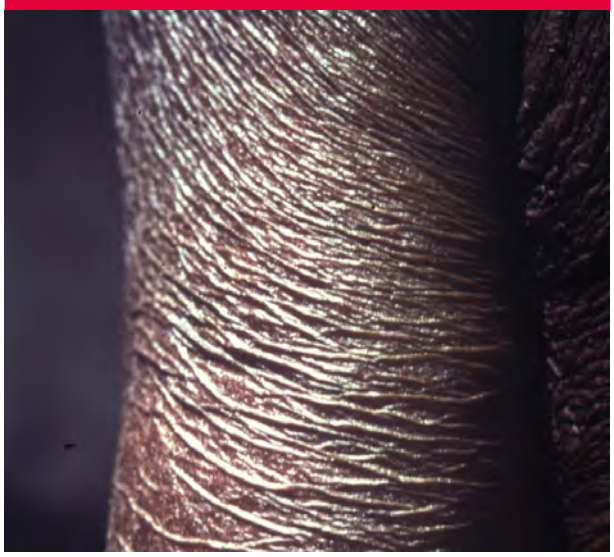


Photo 6. Kératite sclérosante onchocerquienne

3.2. Loase

Outre le prurit, fréquent, les deux manifestations classiques de la loase sont le passage du ver adulte sous la conjonctive de l'œil (photo 7) et les œdèmes de Calabar (photo 8).

Le premier est associé à une sensation de corps étranger et peut être l'occasion d'extraire le ver.

Les œdèmes sont plus ou moins douloureux, surviennent sans circonstance particulière, surtout au niveau des avant-bras et des poignets et durent quelques jours. Ils sont particulièrement fréquents chez les expatriés infectés.

La loase peut aussi provoquer, rarement, des atteintes oculaires (hémorragies rétiniennes), rénales (glomérulopathies), cardiaques (fibrose endomyocardique), neurologiques et articulaires.

Photo 7. Passage sous-conjonctival de filaire *Loa loa*

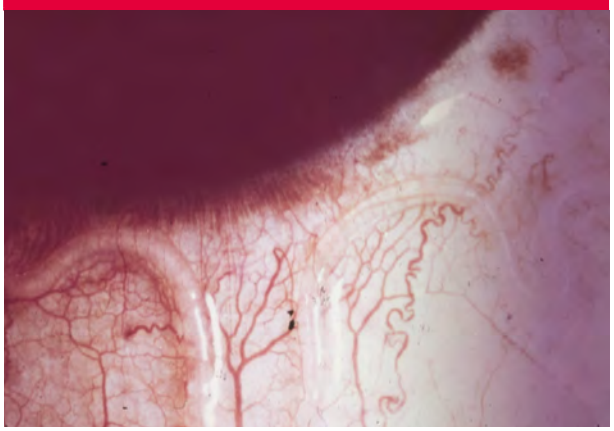


Photo 8. Œdème de Calabar avec papules urticariennes

3.3. Filarioses lymphatiques

Comme indiqué plus haut, la filariose lymphatique peut se manifester par des tableaux aigus : dermato-lymphangio-adénite d'un membre avec œdème douloureux ressemblant à une cellulite, avec fièvre et frissons ; ou lymphangite filarienne aiguë au niveau d'un membre ou du scrotum.

Les manifestations chroniques peuvent être provoquées par une rupture des vaisseaux lymphatiques dans une cavité (hydrocèle, chylocèle ou chylurie) ou se présenter sous la forme d'un lymphœdème pouvant évoluer, à la faveur de surinfections bactériennes, vers un éléphantiasis d'un membre ou du scrotum (photo 9).

Le poumon éosinophile tropical (dit de Weingarten) associe dyspnée, toux, atteinte de l'état général, hyperéosinophilie et, en général, absence de microfilaires sanguines (voir le chapitre « Infections respiratoires basses » et le protocole de traitement dans le tableau 2).

Photo 9. Éléphantiasis du membre inférieur

4. Diagnostic

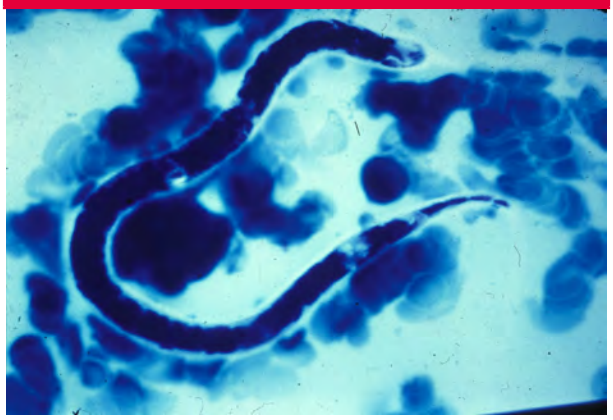
4.1. Onchocercose

Le diagnostic de l'onchocercose repose sur la mise en évidence des microfilaires dans une biopsie cutanée exsangue (microfilarodermie) prélevée avec une pince ou un rasoir au niveau des crêtes iliaques. Après incubation du prélèvement pendant 24 heures dans quelques gouttes d'eau physiologique, le liquide est examiné au microscope pour rechercher les microfilaires, sans gaine, ayant émergé. Le test de Mazzotti (provocation d'une réaction cutanée et générale après prise de diéthylcarbamazine) est dangereux et doit être proscrit. Les techniques sérologiques ont une sensibilité peu satisfaisante.

4.2. Loase

Le passage sous-conjonctival du ver adulte est pathognomonique et l'association d'un œdème de Calabar avec une hyperéosinophilie est très évocatrice. Le diagnostic repose sur la recherche de microfilaires avec gaine (photo 10) sur une goutte épaisse préparée avec du sang prélevé entre 10 h et 16 h (microfilarémie diurne). En cas de résultat négatif, les parasites peuvent être recherchés après leuco-concentration ou filtration de sang veineux. Comme indiqué plus haut, certains sujets présentent une loase « occulte ». Il est essentiel de mesurer la densité microfilarienne sanguine pour définir la stratégie thérapeutique.

Photo 10. Microfilaire *Loa loa*



4.3. Filarioses lymphatiques

Le diagnostic classique des filarioses lymphatiques repose sur la recherche des microfilaires avec gaine (photo 11) dans un échantillon de sang prélevé la nuit (microfilarémie nocturne). Toutefois, pour la filariose à *W. bancrofti*, cette méthode est moins sensible que la détection d'antigènes filariens circulants à l'aide du test rapide sur carte ICT ou sur bandelette FTS. Notons que ces tests peuvent se positiver en cas de forte microfilarémie à *Loa loa*. Il n'existe pas de test de détection d'antigènes pour les infections à *B. malayi* mais deux tests de détection d'anticorps sont disponibles commercialement. Les atteintes lymphatiques et les vers adultes peuvent être visualisés par échographie ou imagerie par résonance magnétique (IRM).

Un tableau d'éléphantiasis des membres inférieurs en région non endémique pour la filariose lymphatique doit faire évoquer le diagnostic différentiel de podoconiose, obstruction lymphatique chronique d'origine minérale chez les personnes marchant pieds nus.

Photo 11. Microfilaire *Wuchereria bancrofti*

5. Traitement (tableau 2). Évolution

5.1. Onchocercose

L'ivermectine en prise unique à la dose de 150 µg/kg entraîne une baisse rapide des densités microfilariennes dermiques qui remontent ensuite progressivement à partir de 2-3 mois. Le médicament n'ayant pas d'effet létal sur les vers adultes, les prises doivent être répétées tous les six mois ou tous les ans (en traitement de masse) ou à intervalles plus rapprochés en cas de traitement individuel. Des réactions indésirables (prurit, céphalées, arthralgies…), d'intensité corrélée avec la charge microfilarienne, peuvent survenir dans les 2-3 jours suivant la prise. Chez les sujets infectés pour la première fois à l'âge adulte (expatriés, etc.) et présentant un « gros bras camerounais », l'ivermectine doit être précédée et associée pendant 3-4 jours à des corticoïdes par voie orale afin d'éviter une exacerbation douloureuse de l'œdème. Dans tous les cas, avant traitement, il est nécessaire de vérifier une co-infection avec une loase (voir plus loin).

La diéthylcarbamazine (DEC) peut induire des réactions oculaires et générales graves et est totalement contre-indiquée.

Un traitement par doxycycline à la dose de 200 mg par jour pendant six semaines permet, en tuant les *Wolbachia* symbiotiques, de détruire 70 % des vers adultes. Les nodules sous-cutanés peuvent être extirpés chirurgicalement sous anesthésie locale.

5.2. Loase

Trois médicaments peuvent être utilisés pour traiter la loase : la DEC, l'ivermectine et l'albendazole. La stratégie thérapeutique doit prendre en compte deux éléments : d'une part le fait que seule la DEC permet de tuer le ver adulte et d'autre part le risque de réactions graves (encéphalopathies parfois fatales) après traitement par DEC ou ivermectine chez les sujets présentant une forte microfilarémie (l'albendazole, lui, n'entraîne habituellement pas d'effet indésirable).

Si la charge est nulle ou inférieure à 2 000 microfilaires par mL de sang, on peut débuter d'emblée une cure de 3-4 semaines de DEC en commençant par de faibles doses (3 ou 6 mg par jour si des microfilaires sont trouvées dans le sang ou 50 mg par jour en cas d'amicrofilarémie), réparties en 2 ou 3 prises. Ces doses (toujours réparties en 2-3 prises) sont doublées chaque jour jusqu'à 400 mg par jour (ou 8-10 mg/kg/jour). Le traitement doit être débuté à l'hôpital et des antihistaminiques ou des corticoïdes oraux peuvent être donnés au début de la cure pour réduire l'intensité des effets indésirables (prurit, œdème, arthralgies, céphalées, fébricule) qui surviennent dans 50 % des cas. Dans 10-25 % des cas, plusieurs cures sont nécessaires pour aboutir à la guérison. En cas d'échec malgré la répétition des cures, un traitement par albendazole (200 mg deux fois par jour pendant 21 jours) peut être utile.

Si la charge est située entre 2 000 et 8 000 microfilaires/mL, commencer par une dose d'ivermectine (150 µg/kg). Celle-ci peut être répétée tous les 1-3 mois pour réduire la charge au maximum avant de débuter la cure de DEC.

Si la charge est comprise entre 8 000 et 30 000 microfilaires/mL, on peut donner une dose d'ivermectine (150 µg/kg) mais, compte tenu de la possibilité de réaction (asthénie marquée), le sujet doit être surveillé. Une autre possibilité est d'administrer une cure d'albendazole (200 mg deux fois par jour pendant 21 jours) qui réduira la microfilarémie de 60 % en six mois et de continuer, selon la charge obtenue, avec l'ivermectine puis la DEC.

Si la charge dépasse 30 000 microfilaires/mL, la meilleure option est probablement d'administrer une cure d'albendazole (200 mg deux fois par jour pendant 21 jours), même si l'efficacité de ce traitement sur de telles charges n'a pas été évaluée. L'extraction des microfilaires sanguines par aphérèse est aussi possible mais cette technique coûteuse est rarement indiquée, compte tenu de l'habituelle bénignité de la loase.

Il n'existe pas de traitement standardisé des encéphalopathies à *Loa* post-ivermectine. La prise en charge consiste à prévenir les complications de décubitus (escarres, infections pulmonaires, déshydratation) et les corticoïdes doivent être évités. La plupart des patients bien pris en charge guérissent sans séquelle.

Loa loa ne contenant pas de *Wolbachia*, les antibiotiques (cyclines) ne sont d'aucune utilité dans le traitement de la loase. Enfin, un ver adulte peut être extrait sous anesthésie locale lors de son passage sous la conjonctive. Compte tenu de sa rapidité de progression, il doit être tenu par une pince lors de l'opération.

5.3. Filarioses lymphatiques

Les programmes de lutte contre les filarioses lymphatiques sont basés sur le traitement de masse (sans diagnostic individuel préalable) des populations par des doses annuelles combinant soit l'ivermectine (200-400 µg/kg) et l'al-

bendazole (400 mg), ou les trois médicaments combinés, dans les pays où l'onchocercose est endémique, soit la DEC (6 mg/kg) et l'albendazole (400 mg) dans les autres pays. L'objectif de ces programmes est de réduire et de maintenir pendant plusieurs années la microfilarémie des sujets infectés à un niveau très faible permettant une interruption de la transmission suivie de la disparition de tous les vers adultes. Ces traitements n'ont qu'un effet modéré sur les vers adultes et un effet négligeable sur les manifestations cliniques de la maladie.

Les filaires lymphatiques contiennent des *Wolbachia* et un traitement par doxycycline à la dose de 200 mg par jour pendant 4 semaines suivi, 3 mois après la fin de la cure, d'une prise unique de DEC (6 mg/kg), permet de tuer 90 % des *W. bancrofti* adultes. En cas d'onchocercose associée, la DEC peut être remplacée par l'ivermectine (150 µg/kg). Ce traitement a un effet plus bénéfique sur la dilatation des vaisseaux lymphatiques et sur le lymphœdème que les mesures d'hygiène classiques utilisées pour réduire les symptômes. En cas de filariose à *B. malayi*, un traitement par doxycycline à 100 mg par jour pendant 6 semaines, suivi par une prise combinée de DEC et d'albendazole, a été proposé.

La prévention des crises de dermato-lymphangio-adénite et le traitement du lymphœdème reposent sur les mesures d'hygiène : lavage au savon, élévation des membres inférieurs, utilisation d'antibiotiques et d'antifongiques locaux. Les hydrocèles et les éléphantiasis du scrotum peuvent être pris en charge chirurgicalement. Enfin, le traitement du poumon éosinophile tropical (voir le chapitre « Hyperéosinophilie ») repose sur la DEC (cure de 2-3 semaines à la dose de 6 mg/kg par jour).

Le tableau 2 résume les indications thérapeutiques.

6. Prévention

6.1. Onchocercose

Un traitement mensuel par ivermectine (150 µg/kg) pourrait prévenir l'infection mais aucun essai n'a été mené pour évaluer l'efficacité de cette stratégie. Par ailleurs, certains répellents permettent de réduire fortement le nombre de piqûres de simulies.

La prévention collective se fait par des distributions annuelles (parfois semestrielles) d'ivermectine dans les communautés où plus de 20 % des personnes de plus de 20 ans présentent des nodules onchocerquiens. En Afrique, ces traitements ont été administrés par des distributeurs communautaires, sous l'égide du Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) qui s'est terminé en décembre 2015. Ces distributions se poursuivent dans le cadre du programme ESPEN de l'OMS-AFRO intégrant plusieurs maladies tropicales négligées. Les traitements répétés ont un effet sur les signes cliniques de la maladie et induisent, en cas de bonne couverture, une baisse de l'intensité de transmission et une réduction de l'incidence de l'infection même chez les personnes non traitées. La lutte contre les simulies par épandage d'insecticides dans les cours d'eau où elles se reproduisent, appliquée à large échelle en Afrique de l'Ouest avant la découverte de l'ivermectine, est aujourd'hui rarement utilisée.

6.2. Loase

La DEC a un effet prophylactique sur la loase. Deux protocoles ont été proposés : des doses de 200 mg deux fois par jour, pendant trois jours de suite, à répéter tous les mois ou des doses uniques hebdomadaires de 300 mg.

Il n'existe pas de programme de lutte à large échelle contre la loase. Dans les régions où la loase est coendémique avec l'onchocercose, les distributions d'ivermectine ont probablement un effet marqué sur la transmission et l'incidence de l'infection à *Loa*.

6.3. Filarioses lymphatiques

Des traitements mensuels par DEC à la dose de 500 mg par jour pendant deux jours de suite auraient un effet prophylactique sur *W. bancrofti* mais ceci demande à être confirmé. La prévention des piqûres de moustiques par répellents et insecticides reste la meilleure stratégie prophylactique.

Le programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique, lancé en 2000, coordonne la mise en place de distributions annuelles de masse de médicaments dans les régions où la prévalence de la microfilarémie nocturne ou celle de l'antigénémie (ICT ou FTS) est égale ou supérieure à 1 %. Les traitements combinent DEC et albendazole (pays d'Asie et du Pacifique, Guyana, Haïti, Comores, Madagascar, Kenya) ou ivermectine et albendazole (autres pays d'Afrique). Un traitement combinant les trois médicaments peut être distribué dans certains foyers de pays sans onchocercose ni loase. Dans les foyers coendémiques pour la loase et jamais traités par l'iver-

mectine, la lutte repose sur des traitements semestriels par albendazole. Ces traitements ont pour objectif d'interrompre totalement la transmission. La distribution conjointe de moustiquaires imprégnées d'insecticide dans le cadre de la lutte contre le paludisme permet d'accélérer le processus d'élimination.

Tableau 2. Protocoles de traitement des filarioses

Filariose		Dose	Effet	Précautions/remarques
	Ivermectine	150 µg/kg (dose unique) tous les 1-3 mois (traitement individuel) ou 6-12 mois (traitement collectif)	Baisse rapide des densités microfilariennes dermiques Peu létal sur les vers adultes	Les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes ou allaitant un enfant de moins d'une semaine et les personnes présentant une maladie grave sont exclus des traitements de masse. Effets indésirables (prurit, arthralgies, céphalées, œdèmes) en fonction de la microfilarodermie
	Doxycycline	200 mg/j pendant 6 semaines	Tue 70 % des vers adultes	Contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 8 ans
Loase amicrofilarémique	DEC	J1 : 50 mg en 2-3 prises ; doubler la dose chaque jour jusqu'à 400 mg/jour ; cure de 3-4 semaines	Baisse rapide des densités microfilariennes Tue les vers adultes 2-3 cures nécessaires dans 10-25 % des cas	Contre-indiqué chez la femme enceinte, les enfants de moins de 2 ans, les sujets avec atteinte de l'état général et en cas d'onchocercose associée Surveillance en cas de troubles cardiaques Ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale
Loase avec 1 à 2 000 mf/mL	DEC	J1 : 3-6 mg en 2-3 prises ; doubler la dose chaque jour jusqu'à 400 mg/jour ; cure de 3-4 semaines	Idem	Idem
Loase avec 2 000 à 8 000 mf/mL	Ivermectine	150 µg/kg (dose unique) à répéter tous les 1-3 mois Puis DEC selon la charge atteinte (voir protocole ci-dessus)	Baisse rapide des densités microfilariennes ; sans doute peu létal sur les vers adultes Effet bénéfique sur les signes cliniques	A éviter chez les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes ou allaitant un enfant de moins d'une semaine et les personnes présentant une maladie grave Effets indésirables (asthénie, arthralgies, céphalées, etc.) en fonction de la microfilarémie
Loase avec 8 000 à 30 000 mf/mL	Ivermectine	Idem	Idem	Idem Surveiller le patient, de préférence à l'hôpital
	Albendazole	200 mg deux fois par jour pendant 21 jours Puis ivermectine ou DEC selon la charge atteinte (voir ci-dessus)	Baisse progressive de la microfilarémie (baisse de 60 % en 6 mois)	Contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un an et chez les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse ; déconseillé aux 2e et 3e trimestres de grossesse Surveiller la NFS et les enzymes hépatiques Effets secondaires exceptionnels

Tableau 2. Protocoles de traitement des filarioses				
Filariose		**Dose**	**Effet**	**Précautions/remarques**
Loase avec > 30 000 mf/mL	Albendazole	Idem	Idem	Idem
	Aphérèse	Puis ivermectine ou DEC selon la charge atteinte (voir ci-dessus)	Baisse de la microfilarémie	Indiquée seulement si la loase est très gênante
Filarioses	DEC + albendazole	DEC (6 mg/kg) + albendazole (400 mg) en dose unique tous les ans	Baisse de la microfilarémie Peu/pas d'effet sur les signes cliniques	Combinaison indiquée en traitement de masse dans les pays où l'onchocercose n'est pas endémique DEC contre-indiquée chez la femme enceinte, les enfants de moins de 2 ans et les sujets avec atteinte de l'état général Albendazole contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un an et chez les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse ; déconseillé aux 2e et 3e trimestres de grossesse
	Ivermectine + albendazole	Ivermectine (200-400 µg/kg) + albendazole (400 mg) en dose unique tous les ans	Idem	Combinaison utilisée en traitement de masse dans les pays où l'onchocercose est endémique Ivermectine déconseillée chez les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes ou allaitant un enfant de moins d'une semaine et les personnes présentant une maladie grave Albendazole contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un an et chez les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse ; déconseillé aux 2e et 3e trimestres de grossesse
	Doxycycline	200 mg/jour pendant 4 semaines puis, 3 mois après, dose unique de DEC (6 mg/jour)	Tue 90 % des vers adultes Effet bénéfique sur le lymphœdème	Doxycycline contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 8 ans DEC contre-indiquée chez la femme enceinte, les enfants de moins de 2 ans et les sujets avec atteinte de l'état général En cas d'onchocercose associée, remplacer la DEC par une dose d'ivermectine (150 µg/kg)
Poumon éosinophile	DEC	6 mg/kg/jour pendant 2-3 semaines		DEC contre-indiquée chez la femme enceinte, les enfants de moins de 2 ans et les sujets avec atteinte de l'état général

DEC : diéthylcarbamazine ; mf : microfilaire

Recommandations aux voyageurs

Le voyageur contracte très rarement une filariose sanguicole ou lymphatique lors d'un séjour bref en région endémique. Ces affections sont plus volontiers observées chez des sujets y séjournant des mois. L'expression clinique est largement dominée par l'oedème de Calabar ou le passage sous-conjonctival d'une macrofilaire pour la loase, ou plus rarement d'une adénolymphite aiguë pour les filarioses lymphatiques ; une hyperéosinophilie sanguine accompagnatrice vient conforter l'hypothèse diagnostique. La confirmation diagnostique repose rarement sur l'examen microscopique sanguin direct étant donné que la parasitémie est souvent faible, voire indétectable. La sérologie a une valeur d'orientation . Le traitement ne comporte pas de spécificité. La prévention repose sur la protection contre les piqûres par les insectes vecteurs.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Projet spécial élargi pour l'élimination des maladies tropicales négligées (ESPEN) :
https://espen.afro.who.int/

Programme mondial pour l'élimination des filarioses lymphatiques :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis

Bilharzioses ou schistosomoses

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que la bilharziose (schistosomose), affection parasitaire helminthique due à un trématode, affecte plus de 230 millions de personnes dans le monde (figure 1). Elle tue de 20 000 à 200 000 personnes par an, selon les estimations. Outre cette mortalité, ce sont entre 600 et 800 millions de personnes qui vivent en zone d'endémie, 120 millions qui présentent des formes symptomatiques et 20 millions qui souffrent de complications sévères. La plupart des cas sont dus à *Schistosoma mansoni* responsable de la schistosomose hépato-intestinale. Quatre vingt dix pour cent des malades se trouvent sur le continent africain, en Afrique sub saharienne. Les schistosomoses représentent la deuxième parasitose au monde après le paludisme, en terme de morbi-mortalité. Elles font partie des Maladies Tropicales Négligées (MTN) (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).

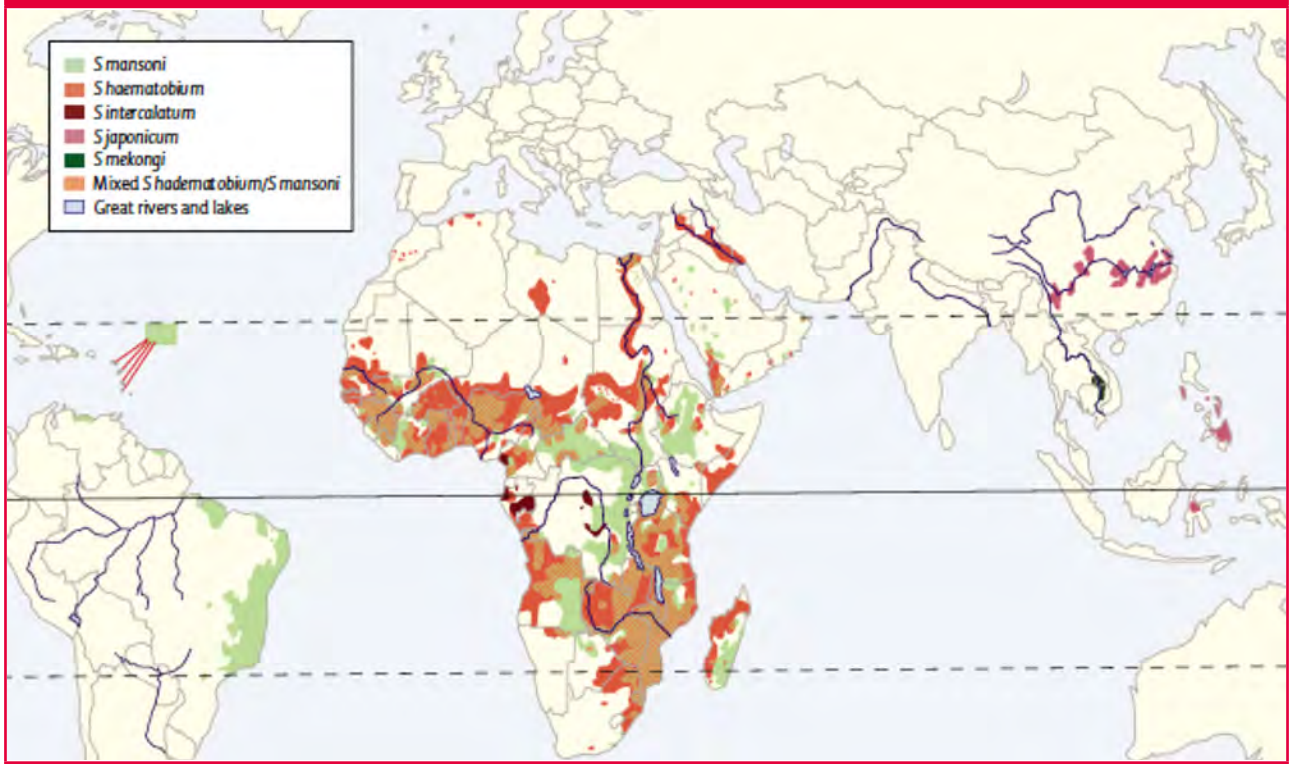
1.2. Transmission

L'homme se contamine lors d'un contact avec de l'eau douce envahie par des furcocercaires, forme infestante du parasite, aux heures chaudes de la journée. Il n'y a pas de transmission interhumaine. Le cycle nécessite un hôte intermédiaire, un mollusque d'eau douce, propre à chaque espèce de schistosome (voir le cycle parasitaire en figure 2 et le chapitre « Transmission des infections »).

1.3. Agents

Cinq espèces principales sont pathogènes pour l'homme : *Schistosoma mansoni* (*Sm*), *Schistosoma haematobium* (*Sh*), *Schistosoma intercalatum* (*Si*), *Schistosoma mekongi* (*Sk*) et *Schistosoma japonicum* (*Sj*) (figure 1). Des hybrides sont possibles entre espèce animale et humaine (*S. haematobium/S. bovis*). *S. guineensis* est très proche de *S. intercalatum*.

Figure 1. Répartition des bilharzioses (Gryseels et al. Lancet 2006)



1.4. Terrain

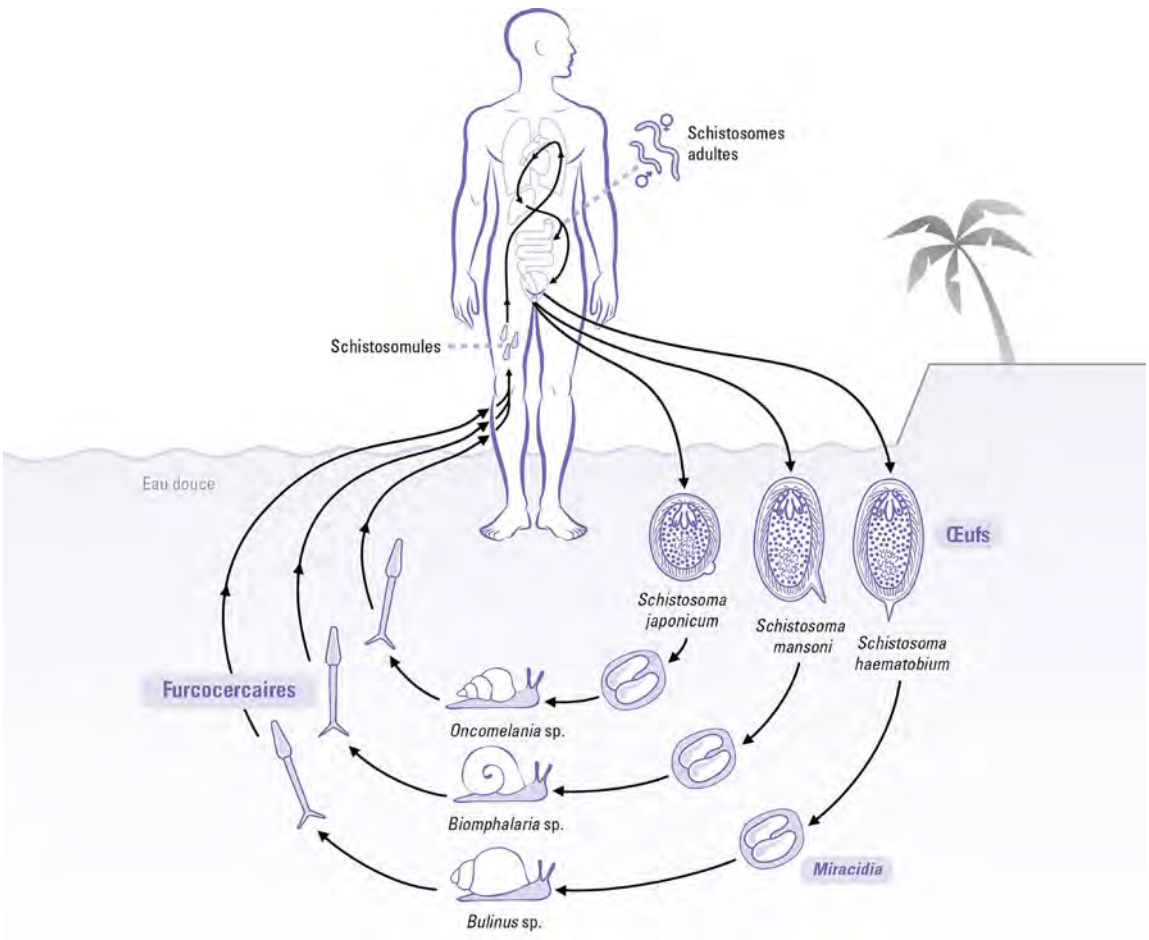
Tout le monde peut être touché. Les enfants se contaminent très tôt lors des bains en zone à risque. Les femmes se contaminent lors des activités de lessive et de corvée d'eau, les hommes et les personnels agricoles lors des travaux des champs. Les touristes aussi, peuvent contracter la maladie lors d'exposition récréative au cours de leur voyage (écoutourisme en pleine expansion).

1.5. Morbidité. Mortalité. Séquelles

La phase d'état et son expression varie selon les espèces (tableau 1). La mortalité liée à la maladie est essentiellement due aux séquelles hépatiques (*Sm, Sj*) pouvant donnée naissance à une fibrose parasitaire ou aux atteintes du tractus urogénital (*Sh*). L'atteinte digestive peut être à l'origine de bactériémie pouvant entrainer la mort (septicémie à salmonelle). Chez l'enfant, la schistosomose est rendue responsable de troubles cognitifs, de l'apprentissage et de retard de croissance.

1.6. Cycle parasitaire (figure 2)

Figure 2. Cycle parasitaire des principales bilharzioses



Le cycle parasitaire des schistosomes s'articule en deux phases :

1. Un cycle asexué, chez l'hôte intermédiaire, un mollusque de type planorbe ou bulin,

2. Un cycle sexué du parasite chez l'homme, hôte définitif, chez lequel va se produire sa reproduction.

Les œufs de schistosome sont émis dans l'eau douce (par les selles pour *Sm, Sj, Si, Sk* et par les urines pour *Sh*). Ils vont éclore et libérer un embryon cilié (miracidium) qui va infecter l'hôte intermédiaire (planorbe du genre *Biomphalaria* pour *Sm* ou *Bulinus* pour *Sh*). Après 2 mois de maturation en son sein, le mollusque va émettre dans l'eau des furcocercaires qui pénètrent l'hôte définitif (homme) par voie transcutanée (5 minutes de contact suffisent).

Les furcocercaires perdent leurs extrémités terminales et deviennent des schistosomules. Celles-ci cheminent par voie lymphatique vers le cœur droit puis suivent le flux circulatoire jusqu'aux capillaires hépatiques et passent dans les veinules portes intrahépatiques. Là, les schistosomules deviennent adultes, sexués et reproductifs. Ils migrent à contre-courant vers les plexus veineux mésentériques (*Sm, Sj*) ou vésicaux (*Sh*). La femelle gorgée d'œufs se place sous la muqueuse digestive ou vésicale selon l'espèce et la ponte peut débuter.

Les œufs vont avoir 3 destinées principales :

1. Les œufs franchissent la paroi intestinale ou vésicale (par un système protéolytique) et sont excrétés vers le milieu extérieur dans les selles ou les urines, pour la poursuite du cycle.
2. Les œufs restent bloqués en sous muqueux et déterminent des granulomes *in situ*, responsable de la pathogénie digestive ou urinaire.
3. Les œufs sont pris par le flux veineux porte pour *Sm, Sj* ou cave pour *Sh* et vont s'emboliser dans différents organes déterminant des granulomes *in situ* responsables des manifestations de la phase d'état.

Les adultes peuvent, eux aussi suivrent le flux et venir s'emboliser. Ils peuvent vivre 5 à 30 ans.

2. Physiopathologie

2.1. Physiopathologie des localisations aberrantes

Les anastomoses entre les plexus digestifs et vésicaux entraînent une migration ectopique des œufs repris par le flux porte ou cave dans tous les territoires vasculaires. La gène au retour veineux due à ces localisations ectopiques entraîne la réouverture de shunts et la dissémination potentielle des œufs dans tous les réseaux veineux (cutané, médullaire, digestif, urétérovésical, génital…).

2.2. Physiopathologie de la fibrose

Les œufs, lors de leur nidation aberrante au sein du tissu hépatique (*Sm, Sj*), synthétisent des toxines nécrosantes. La réaction granulomateuse qui se met en place à pour but à la fois d'éliminer l'œuf et de limiter la toxicité des substances libérées. Le granulome est constitué de fibroblastes, d'éosinophiles et de lymphocytes. Après destruction de l'œuf (par les lymphocytes T et les macrophages), le granulome diminue de taille et disparaît en général. Lors de cette réduction, il fait place à l'accumulation d'un tissu cicatriciel formé de protéines de matrice extra-cellulaire constituées de fibres de collagène synthétisées par les cellules stellaires (lipocytes de l'espace de Disse). Cette fibrose n'est d'ailleurs pas spécifique de l'atteinte bilharzienne mais de toute atteinte inflammatoire hépatique (virus, toxiques…). Sous l'action de métalloprotéases, ces fibres disparaissent elles aussi, à leur tour (fibrolyse) et le rapport parenchyme hépatique normal/stroma est rétabli. Cependant, chez 5 à 10 % des patients environ, la fibrogénèse, dépendante de l'interleukine 13 et d'inhibiteurs de métalloprotéases, est plus importante que la fibrolyse et il persiste une fibrose cicatricielle. Cette fibrose, dite de Symmers, en « tuyau de pipe », très caractéristique de l'infection par sa localisation (présinusoïdale) est sous la dépendance de cytokines de type Th1 et Th2 qui jouent des rôles opposés et de l'action de métalloprotéases et de leurs inhibiteurs. Ces différents facteurs sont responsables du remodelage de la matrice extra-cellulaire.

Certaines cytokines sont associées à la dégradation du collagène comme l'interféron gamma (IFN-γ) associé à une protection contre la fibrose. D'autres comme le tumor necrosis factor alpha (TNF-α), le transforming growth factor béta 1 (TGF-β1), les interleukines 1, 4 et 13 (IL-1, IL-4, IL-13) sont associées à la fibrose. Les taux de TNF-α et d'IFN-γ varient aussi en fonction du sexe et de l'âge des patients. On note ainsi par exemple des taux plus élevés d'IL-4, d'IL-5 et de TNF-α chez les hommes par rapport aux femmes pour les degrés de fibrose les plus avancés. Le stimulus antigénique a aussi son importance puisque les taux de cytokines varient selon que le stimulus est constitué par des œufs ou par des antigènes de vers.

La régulation de cette fibrose dépend par ailleurs de facteurs génétiques tels que certains polymorphismes dans le gène codant pour l'IFN-γ et de son récepteur R1 (un locus SM2) sur le chromosome 6q22-q23.

3. Clinique

L'infection s'articule en 4 phases schématiques qui s'enchaînent et se recouvrent en partie (phase «d'overlap» et continuum) dont les deux premières sont surtout symptomatiques chez le sujet non immun (touriste, voyageur) et passe probablement inaperçues chez le sujet né et vivant en zone d'endémie.

3.1. Phase de pénétration

La pénétration des furcocercaires réalise une dermatite cercarienne associant un prurit et une éruption maculopapuleuse correspondant aux points de pénétration transcutanée. Elle dure de quelques heures à 2 jours.

3.2. Bilharziose aiguë

La phase d'invasion ou bilharziose aiguë, anciennement « Fièvre des Safaris » en cas d'infection à *Sm* ou *Sh*, ou fièvre de Katayama (*Sj, Sk*) associe une fièvre, une asthénie, un malaise général et des céphalées. Il peut s'y associer une diarrhée, une toux sèche asthmatiforme, une dyspnée, des œdèmes fugaces allergiques à type d'urticaire (photo 1), des arthralgies et des myalgies. Elle correspond à la migration des schistosomules et aux réactions contre les antigènes parasitaires. Elle peut durer jusqu'à 2 à 3 mois (cycle parasitaire). Elle survient par accès mais peut être totalement inapparente. Elle est symptomatique surtout chez le sujet non immun (voyageur, touriste). De manière rare, des atteintes neurologiques ou cardiaques sévères peuvent survenir au cours de cette phase (encéphalite, myocardite). Elles ne sont pas liées à la migration des œufs (ceux-ci n'ont pas encore été pondus) mais plutôt probablement à des réactions toxiniques et à la toxicité de l'hyperéosinophilie (voir le détail de l'atteinte pulmonaire au cours de la bilharziose aiguë au chapitre « Infections respiratoires basses »).

Photo 1. Angioœdème au cours d'une bilharziose aiguë
(E. Caumes, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France)

3.3. Bilharziose chronique, phase d'état (tableau 1)

La phase d'état ou bilharziose chronique précoce débute environ 2 à 3 mois après le bain infestant. Elle correspond à l'élimination des œufs dans le milieu extérieur par le franchissement de la muqueuse. Elle peut se manifester par une diarrhée glairo-sanglante. Il s'y associe un ténesme et des douleurs abdominales (*Sm, Sj, Si*). L'infection par *Sh* se manifeste par une hématurie terminale et une dysurie avec pollakiurie.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes au niveau colique (*Sm*) ou génito-urinaire (*Sh*).

3.4. Bilharziose chronique, phase tardive des complications (tableau 1)

Elle survient plusieurs mois ou années après le début de l'infestation. Les œufs restés bloqués dans l'épaisseur des muqueuses digestives ou urinaires entraînent des remaniements inflammatoires *in situ* granulomateux. L'infestation chronique et la migration aberrante des œufs peuvent entraîner des complications fibrosantes tissulaires multiples au niveau hépatique, génito-urinaire, neurologique, pulmonaire et cutané.

- **Bilharziose hépato-splénique et hépato-intestinale :** dans le cas de *Sm*, 5 à 10 % des patients constituent une fibrose hépatique suivant la réaction granulomateuse. Au bout de 10 ans d'évolution, la fibrose constitue un bloc présinusoïdal responsable d'une hypertension portale. Celle-ci entraîne la réouverture d'anastomoses porto-cave (« shunts »), qui se compliquent de varices responsables d'hémorragies digestives. L'augmentation de pression peut entraîner une splénomégalie avec hypersplénisme (bicytopénie). Une ascite peut survenir en cas d'association à des facteurs aggravants tels des carences nutritionnelles, une insuffisance hépatocellulaire d'origine virale (VHB, VHC) le plus souvent (classiquement la schistosomose ne donne pas par elle-même d'insuffisance hépatocellulaire) ou une perte protéique par polypose colique secondaire. Cette polypose colique, induite par l'excrétion des œufs, entraîne un risque de translocation bactérienne digestive. Par ailleurs, l'asso-

ciation salmonelle-schistosome (fixation de salmonelles par ses pili sur des glycoprotéines d'enveloppe de *Sm*) est responsable de bactériémies. Ces complications sont responsables de la majorité des décès imputables aux schistosomoses. L'atteinte par *Sj* et *Sk* est équivalente mais beaucoup plus rapide et sévère. L'infection par *Schistosoma mansoni* ou *S. intercalatum* peut entraîner une diarrhée chronique fécale ou glairo-sanglante (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »).

- **Bilharziose génito-urinaire :** essentiellement due à *Sh*, les œufs franchissent la paroi vésicale et sont évacués avec les urines. Ils peuvent rester bloquer au niveau vésical ou dans les ramifications veineuses intéressant les uretères. La formation des granulomes est responsable de la pathologie génito-urinaire (bilharziomes, certains cancers de vessie, hydronéphrose bilatérale et sa conséquence l'insuffisance rénale chronique, ulcérations et fistules vulvo-vaginales et stérilité tubaire chez la femme). Ces lésions favorisent la transmission des IST et du VIH.
- **Bilharziose pulmonaire :** l'atteinte pulmonaire est due à des shunts porto-cave. Les œufs viennent s'emboliser dans les capillaires périalvéolaires. La réaction granulomateuse entraîne des symptômes bronchiques puis une fibrose précapillaire responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire et à terme une insuffisance cardiaque droite (cœur pulmonaire chronique).
- **Bilharziose cutanée :** surtout retrouvée avec *Sh* et *Sm*, elle est due à la migration des œufs ou des adultes dans les territoires veineux périombilicaux, intercostaux ou du plexus génital (photo 2). Elle détermine des lésions cutanées et muqueuses papuleuses en éclaboussure, polypoïdes pseudotumorales ou à type de papillomes (périorificiels).
- **Bilharziose neurologique :** la plus fréquente est sans contexte la myélite transverse aiguë (*Sm, Sh, SJ*) due à l'inflammation autour des œufs coincés dans les plexus veineux spinaux (Batson) entraînant nécrose et cicatrice fibrosante. Les troubles moteurs et sphinctériens secondaires à cette myélite peuvent se compliquer eux-mêmes d'épisodes infectieux (vessie neurologique et ses complications). Des méningomyélites et radiculomyélites sont possibles. Des atteintes cérébrales pseudo-tumorales (granulomes intracrâniens) avec crises convulsives sont surtout décrites avec *Sj*.

Photo 2. Bilharziose cutanée
(A. Mahé. Centre Hospitalier de Colmar. France)

Tableau 1. Résumé des principales complications des schistosomoses à la phase d'état et des complications tardives

Espèce Atteinte	***Sm*** (Afrique, Amérique)	***Sh*** (Afrique)	***Sj, Sk*** (Asie)
Digestive (/excrétion)	Anatomique asymptomatique Douleurs abdominales Diarrhée sanglante Ténesme Polypose colique Appendicite aiguë Néoplasies rectale et colique	Anatomique mais rarement symptomatique (rectum)	Rare
Urinaire (/excrétion)	Non	Hématurie Protéinurie Pollakiurie, brûlures mictionnelles Ténesme vésical	Non
Hépatique (migration aberrante, système porte)	Hépatite granulomateuse Fibrose de Symmers Hépatosplénomégalie Hypersplénisme, ascite Varices œsophagiennes Hémorragies digestives	Idem, anatomique, rarement symptomatique	Hépatite granulomateuse Fibrose de Symmers Hépatosplénomégalie Hypersplénisme, ascite Varices œsophagiennes Hémorragies digestives
Vésicale Urétérale Rénale (migration aberrante, réseau péri anastomotique vésical)	Glomérulonéphrite, rare	Dilatation urétérale Hydronéphrose Pyélite, cystite, néphrite Insuffisance rénale Polypes Néoplasie vésicale	Non
Génitale	Nodules scrotaux, rares	Annexite, cervicite, stérilité Épididymite, funiculite, sténose, prostatite, stérilité	Non
Cardio-pulmonaire (migration aberrante/ shunt portocave)	Artérite pulmonaire HTAP HVD (CPC)	Idem, rare	Artérite pulmonaire HTAP HVD (CPC)
Neurologique (migration aberrante/ shunt portocave)	Myélite transverse aiguë Radiculomyélite Compression médullaire Granulome pseudotumoral cérébral	Myélite transverse aiguë Atteinte cône médullaire Radiculomyélite Compression médullaire	Myélite transverse aiguë Radiculomyélite Compression médullaire Granulome pseudo tumoral cérébral
Cutanée	Éruption papulonodulaire périombilicale	Éruption papulonodulaire périombilicale Lésion polypoïde vulvaire Ulcération	

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire. HVD : hypertrophie ventriculaire droite. CPC : cœur pulmonaire chronique

4. Diagnostic

Des éléments d'orientation peuvent être présents. Le diagnostic est direct par la mise en évidence des œufs et indirect par la sérologie. Un bilan lésionnel doit être réalisé.

4.1. Éléments d'orientation

Il n'y a pas de bilharziose sans exposition à l'eau douce en zone à risque. L'hyperéosinophilie peut être présente mais n'est pas systématique. Elle est constante au cours de la phase aiguë mais peut être retardée. Elle disparait ensuite.

Les perturbations des tests hépatiques et urinaires sont proportionnelles et fonction du type d'atteinte d'organe (cytolyse hépatique modérée, hypoalbuminémie, anémie, insuffisance rénale, protéinurie parfois glomérulaire, anomalie du sédiment, leucocyturie aseptique).

4.2. Examen direct

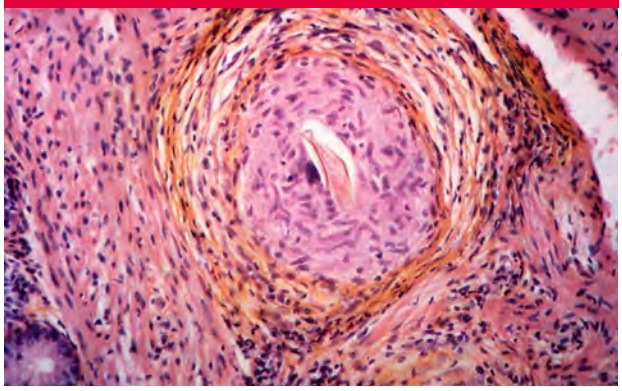
Il est décevant avant la phase d'état (cycle parasitaire inachevé). Il est réalisé sur les urines (après centrifugation) ou sur les selles (technique de Kato). Il peut rester négatif et doit être répété. La morphologie des œufs détermine l'espèce (photos 3 et 4). La biopsie de muqueuse rectale peut aider au diagnostic en isolant des œufs entre lame et lamelle. Elle est rarement effectuée désormais. L'anatomopathologie des biopsies hépatiques ou des localisations atypiques révèle un granulome bilharzien centré par un œuf (photo 5).

La mise en évidence de l'ADN circulant (sang) du parasite dans les phases très précoces de la maladie est possible. La détection dans les selles par PCR d'ADN de *Schistosoma mansoni* est disponible (trousse diagnostique de dépistage biomoléculaire) est en plein développement. La détection antigénique (CCA/CAA), est une technique sensible de diagnostic de la maladie plus facilement disponible en zone d'endémie.

Photo 3. Oeufs de *S.mansoni*
(D. Chabasse. Service d Parasitologie. CHU d'Angers)

Photo 4. Oeuf de *S. haematobium*

Photo 5. Granulome bilharzien
(Service de Parasitologie. CHU d'Angers)



4.3. Examen indirect

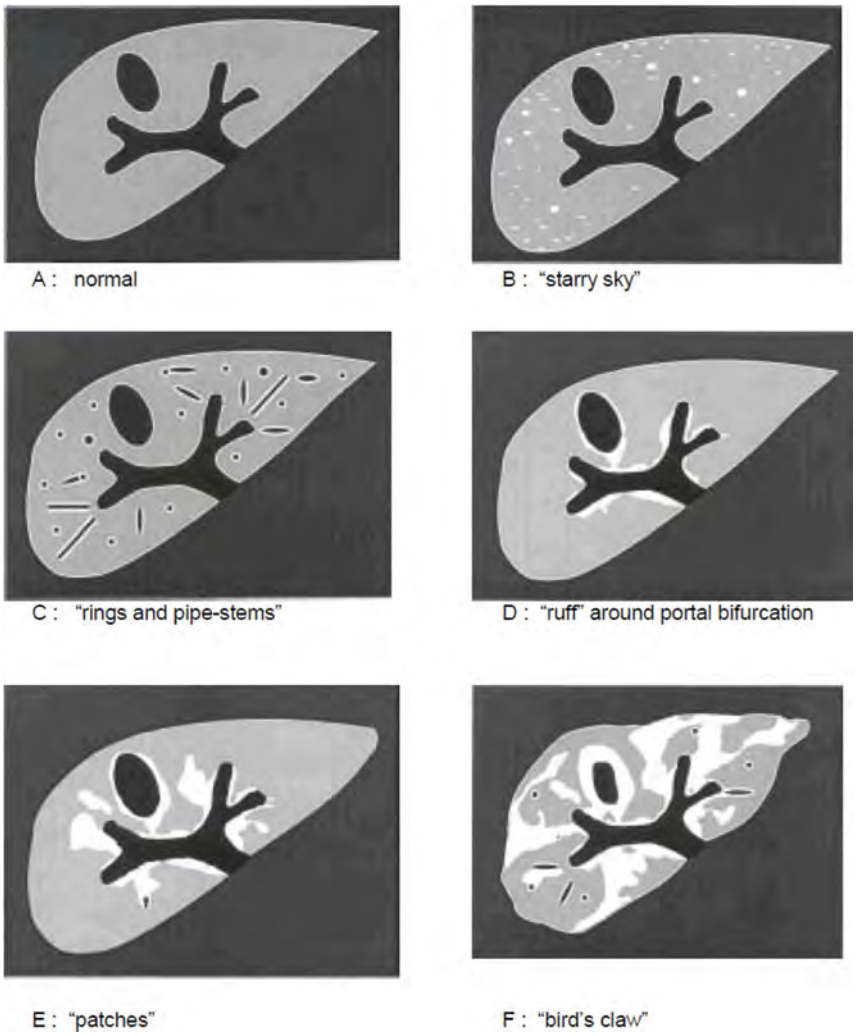
Il repose sur la sérologie (hémagglutination, technique ELISA) confirmée par un test de type Western Blot. Sa négativité n'élimine pas le diagnostic (bilharziose aiguë). Elle peut rester positive longtemps malgré l'absence de maladie évolutive. Elle ne différencie pas les espèces. Elle peut être le seul examen positif.

4.4. Bilan lésionnel

En fonction des organes touchés, un bilan de retentissement sera réalisé.

L'échographie abdominale en cas d'atteinte à *Sm, Sj*, cherchera des signes de fibrose hépatique, son importance, et des signes d'hypertension portale. Avec la mesure simple de quelques données quantitatives et qualitatives standardisées et reproductibles (classification de Niamey, figure 3), il est possible d'avoir une idée assez précise de l'évolution de la fibrose et des risques d'hypertension portale chez un patient et ce même en situation médicale d'isolement (échographe portatif). L'atteinte schistosomale donne des images échographiques caractéristiques. Elles sont classées de A à F en parallèle à l'aggravation des lésions anatomiques. Le stade A correspond à un foie normal, le stade B à une échogénicité marquée des branches portales périphériques (« foie en ciel étoilé »), le stade C à un épaississement des branches périportales périphériques (en « anneau et tuyau de pipe »), le stade D à un épaississement des branches périportales centrales, le stade E associe un épaississement des branches périportales centrales et une extension intraparenchymateuse de la fibrose (images « en patch » échogènes), le stade F montre un épaississement des branches périportales centrales et périphériques en « serres d'oiseaux ». Les stades mêlant les différentes images sont possibles. Par ailleurs, il s'y associe la mesure de la taille de la veine porte et de ses branches, des lobes hépatiques et de la rate, permettant le calcul d'un score prédisant le risque d'hypertension portale et ses complications. Malgré ces avantages évidents, l'évaluation échographique peine à différencier les fibroses d'étiologies multiples d'une part et d'autre part, il n'est pas certain que ces scores fournissent la meilleure estimation du risque de complication et de mortalité à l'exception des profils E et F plus probablement associés au risque de saignements digestifs (rupture de varices oesophagiennes). Elle n'a été validée que pour *Sm*.

Figure 3. Classification de Niamey des atteintes hépatique à Sm (OMS)



Une radiographie d'abdomen sans préparation peut objectiver tardivement des calcifications.

L'échographie rénale et vésicale, en cas d'atteinte à *Sh*, permet d'évaluer la dilatation des voies urinaires, la taille des reins et du parenchyme, les nodules et calcifications de la vessie.

Un uroscanner s'envisage en cas d'intervention chirurgicale devant des sténoses urétérales, une hydronéphrose.

La cystoscopie-biopsie permet le diagnostic des pseudopolypes vésicaux et leur exérèse.

Un examen gynécologique et une échographie endovaginale sont pratiqués : en cas de doute concernant une atteinte gynécologique, un examen complet clinique et échographique est nécessaire. Il permettra de faire le bilan lésionnel et des prélèvements en cas de doute diagnostic (néoplasie).

5. Traitement et prévention

5.1. Traitement (tableau 2)

Le traitement de référence demeure le praziquantel (PZQ). Il est efficace sur les schistosomes adultes. Il n'a pas ou peu d'action sur les formes larvaires jeunes et les œufs. Des résistances existent mais sont rares (< 1 %) et limitées (Egypte, Kenya). Le traitement est inefficace voire dangereux dans les phases initiales de la maladie : il n'empêche pas l'évolution vers les formes tardives et risque d'aggraver les symptômes de la phase aiguë, pouvant engager le pronostic vital et fonctionnel. Il est toujours indiqué dans les formes tardives ou anciennes du fait de la longévité

des adultes et du fait que certaines lésions diagnostiquées précocement peuvent régresser sous traitement bien conduit, évitant des chirurgies mutilantes ou des investigations douloureuses.

Tableau 2. Traitement des schistosomoses

Espèce / Phase de traitement	*Sm*	*Sh, Si*	*Sj, Sk*	Effets secondaires
Bilharziose aiguë	**PZQ CI**, discuter une courte corticothérapie en cas de manifestations sévères	**PZQ CI**, discuter une courte corticothérapie en cas de manifestations sévères	**PZQ CI**, discuter une courte corticothérapie en cas de manifestations sévères	Majoration des symptômes Encéphalite Myocardite N'empêche pas la phase chronique
Bilharziose chronique (traitement à répéter 1 à 2 fois)	Praziquantel, 40 mg/kg *per os*, dose unique au cours d'un repas Oxamniquine, 20 mg/kg, *per os*, dose unique	Praziquantel, 40 mg/kg *per os*, dose unique au cours d'un repas	Praziquantel, 60 mg/kg *per os*, en 2 prises sur 1 jour au cours d'un repas	Rares Vertiges Céphalées Nausées, vomissements Douleurs abdominales **CI :** femme enceinte (1er trimestre)
Bilharziose neurologique	Corticothérapie + PZQ	Corticothérapie + PZQ	Corticothérapie + PZQ	
Traitement chirurgical	Plastie portale	Plastie urétérale Exérèse polype		

CI : contre-indiqué

En cas d'association du praziquantel avec des corticostéroïdes, il conviendra d'augmenter les doses de PZQ de 100 % du fait d'une interaction négative (réduction de 50 % des taux plasmatiques de PZQ en cas d'association).

5.2. Autres traitement

Les dérivés de l'artémisinine ont montré une efficacité certaine sur les schistosomules. Des études d'association (artésunate ou arthemeter + PZQ) en prophylaxie ou en curatif sont menées dans les pays de haute endémie avec une réduction de la charge parasitaire et de la morbidité. Il n'y a pas, pour le moment, de schéma officiel retenu par l'OMS.

5.3. Prévention

Au niveau collectif, l'éducation sanitaire des populations et la construction de latrines dans les régions endémiques permettent de rompre le cycle parasitaire (absence de dispersion des œufs dans le milieu extérieur). Les traitements de masse répétés dès le plus jeune âge permettent de réduire la morbidité mais ont un impact faible sur le risque de transmission. La destruction des mollusques hôtes intermédiaires a montré ses limites par sa conséquence écologique sur le reste de la faune et la flore et les difficultés pratiques de sa mise en œuvre. Des essais vaccinaux de phase 2 et 3 sont en cours (rSm14 par exemple). L'émergence de foyers de schistosomes hybrides (dépistés par PCR), surtout en Afrique de l'Ouest (S.h/S.b), pourrait limiter l'efficacité des vaccins. De plus, l'hybridation modifie la transmissibilité du parasite, sa pathogénicité, son adaptation aux hôtes définitifs et intermédiaires, sa sensibilité aux antiparasitaires et son diagnostic biologique.

Au niveau individuel, elle concerne surtout le voyageur. Celui-ci doit éviter tout contact avec l'eau douce des rivières, lacs, marais, marigots, trous d'eau… L'utilisation de diéthyltoluamide (DEET) en application cutanée avant une exposition à de l'eau infestée a pu montrer une certaine efficacité.

Bilharziose du voyageur

La bilharziose, infection helminthique tropicale souvent due à *Schistosoma mansoni* ou *Schistosoma haematobium*, devient une pathologie du voyageur chez lequel le diagnostic peut être évoqué dès la phase de pénétration et de migration des larves de bilharzies : c'est la bilharziose aiguë. La migration des larves de parasite (schistosomules) constitue une toxémie parasitaire avec réaction d'hypersensibilité et existence de complexes immuns circulants. Cette phase survient en général 2 à 6 semaines après le contage et associe une fièvre, une asthénie, un malaise général et des céphalées. Une diarrhée, une toux sèche, une dyspnée, une urticaire, des arthralgies, des myalgies et une hépatosplénomégalie peuvent aussi s'observer. Bien que rares, les complications neurologiques et myocardiques peuvent être mortelles. L'association d'un bain contaminant en zone d'endémie, de signes cliniques compatibles et d'une hyperéosinophilie (retardée) doit faire évoquer le diagnostic, d'abord confirmé par la séroconversion (retardée) puis par la mise en évidence des oeufs de schistosomes dans les selles ou les urines, selon l'espèce. Le traitement classique de la bilharziose par le praziquantel est inefficace à ce stade et peut même aggraver les signes cliniques au cours de la phase invasive. Les formes sévères avec atteinte neurologique et/ou cardiaque relèvent d'une corticothérapie.

Sites web (accès libre) recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/tdr/diseases-topics/schistosomiasis/en/
https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1
https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis
http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_PCT_2010.5_eng.pdf

Trypanosomose humaine africaine

La maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA) rend compte de l'infection par les deux sous-espèces du protozoaire sanguicole *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma brucei gambiense* (*T.b. gambiense*) et *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T.b. rhodesiense*), transmises par la piqûre de la mouche tsé-tsé ou glossine hématophage (figure 1 et photo 1). Elle fait partie des Maladies Tropicales Négligées (MTN) (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).

Figure 1. Cycle parasitaire de la maladie du sommeil (Source CDC)

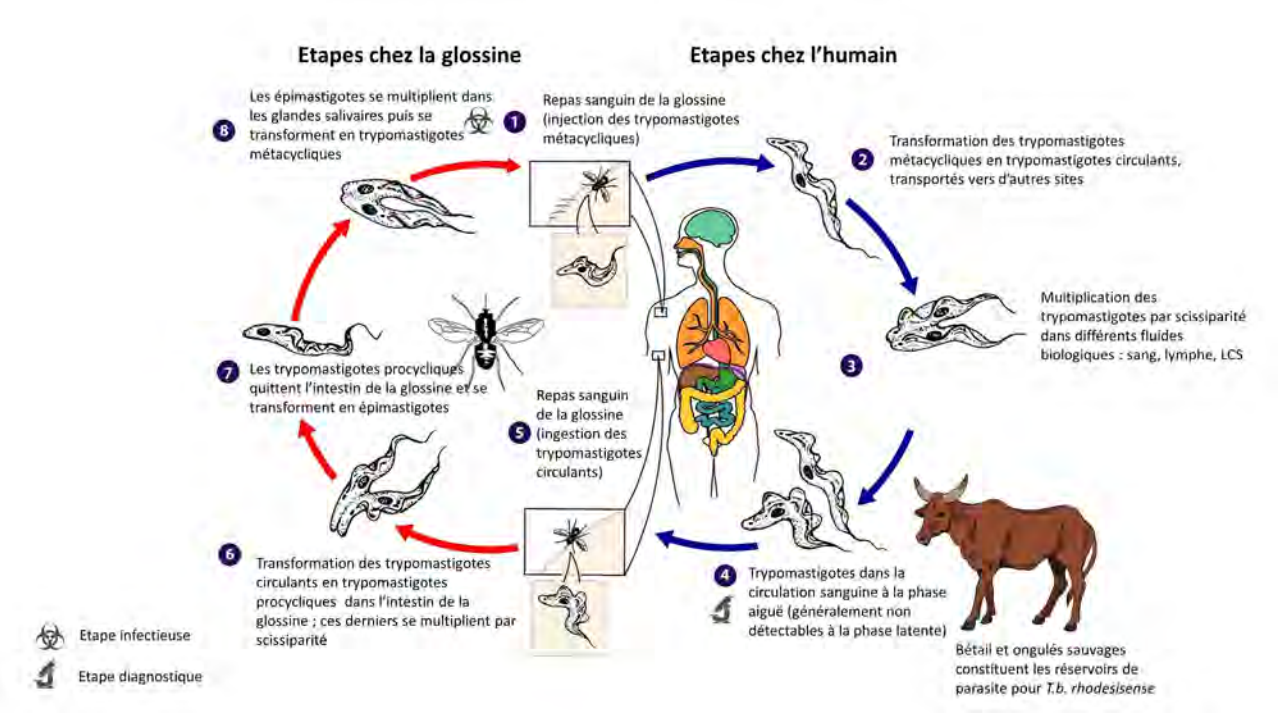
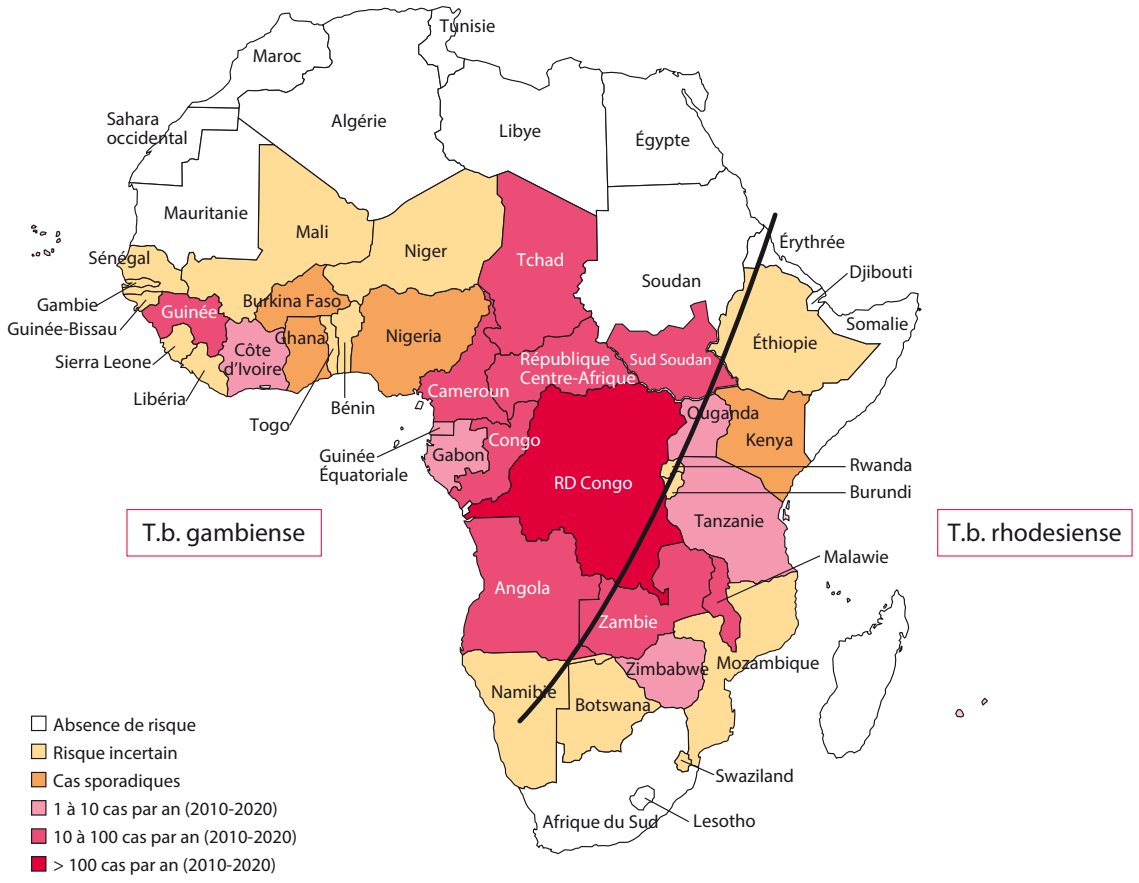


Photo 1. Glossine hématophage
(Source/licence : International Atomic Energy Agency, CC BY-SA 4.0 https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0, via Wikimedia Commons)

1. Épidémiologie

La THA sévit en Afrique subsaharienne sur un mode endémo-épidémique dans des foyers dont la répartition varie selon les sous-espèces : *T.b. gambiense* classique (groupe I) du Sénégal à l'Angola plus le Sud-Soudan et le Nord-Ouganda, *T.b. gambiense* virulent (groupe II) dans des foyers épars d'Afrique de l'Ouest et *T.b. rhodesiense* de l'Ouganda à la Zambie par cas isolés ou poussées épidémiques (figure 2). On estime qu'environ 60 millions d'individus sont exposés à cette endémie et qu'environ 400000 nouveaux cas par an survenaient au cours des années 1990. La morbidité de la THA est difficile à estimer en raison de difficultés d'accès aux malades et de sous-notification. L'intensification des mesures de lutte antivectorielle et d'accès à la prise en charge au cours de la décennie 1999-2009 a été associée à une diminution du nombre estimé de nouveaux cas en dessous du seuil de 10000 en 2009 pour la première fois depuis 50 ans puis sous le seuil des 1000 cas en 2019. Il existe un réservoir animal, surtout démontré pour *T.b. rhodesiense* (cochon sauvage, antilopes), qui complique les efforts de contrôle.

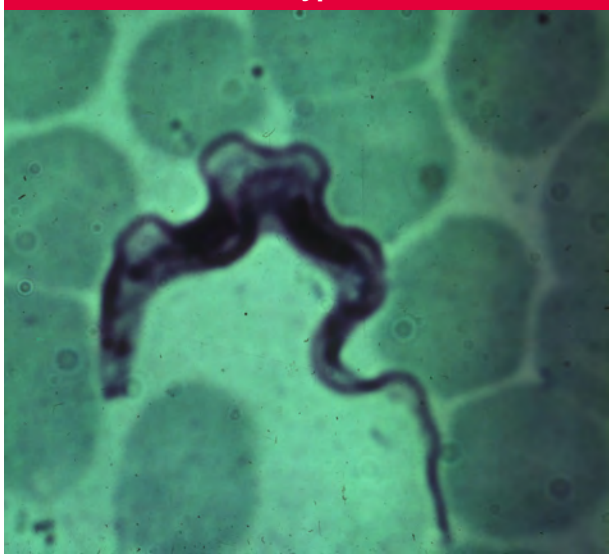
Figure 2. Risque de transmission et répartition géographique des cas de trypanosomose humaine africaine (2010-2020)



2. Physiopathologie

Après l'inoculation, les trypanosomes se multiplient dans le sang et la lymphe. L'histoire naturelle de la maladie évolue en deux phases, d'abord lymphatico-sanguine (LS) ou stade 1 puis méningo-encéphalique (ME) ou stade 2. Dans le premier stade, la lyse parasitaire entraîne la libération de métabolites antigéniques et de complexes immuns qui induisent des lésions inflammatoires disséminées (cutanées et viscérales) avec vascularite et une immunosuppression cellulaire. Au cours du second stade, le parasite (photo 2) franchit la barrière hémato-méningée, réalisant une méningo-encéphalite mésenchymateuse péri-vasculaire, puis une leuco-encéphalite démyélinisante auto-immune terminale.

Photo 2. Trypanosome



3. Clinique

3.1. Phase lymphatico-sanguine

Les signes cliniques sont rares avec *T.b. gambiense* groupe I. Le tableau clinique est beaucoup plus brutal et bruyant avec *T.b. rhodesiense* et *T.b. gambiense* groupe II, qui réalisent un syndrome infectieux sévère. Dans ce cas, la transition entre la phase LS et la phase ME est souvent peu marquée. La différence d'expression clinique selon la sous-espèce semble moins marquée dans les cas d'importation chez lesquels la prédominance de formes bruyantes et sévères est rapportée.

Les symptômes sont non spécifiques :

- fièvre irrégulière (autour de 38 °C), altération modérée de l'état général ;
- lésion d'inoculation, le trypanome (photo 3), exprimé par une lésion papuleuse érythémateuse évoluant volontiers vers une ulcération (fréquemment retrouvé avec *T.b. rhodesiense*) et passant souvent inaperçu, œdème facial, trypanides (10 à 20 % des cas) qui réalisent des placards érythémateux polycycliques du tronc et de la racine des membres (photo 4), prurit diffus parfois féroce ;
- adénopathies, le plus souvent cervicales postérieures, mobiles, indolores, de petite taille, de consistance élastique et n'évoluant pas vers la suppuration (photo 5) ;
- autres symptômes : hépatomégalie, splénomégalie, rarement ictère, palpitations, inversion du cycle nycthéméral parfois déjà observée à ce stade, troubles du comportement ou de l'humeur (anxiété, agitation, dépression), céphalées rebelles, vertiges. L'examen recherche un tremblement ou un réflexe archaïque palmo-mentonnier et des signes de polarisation cérébrale débutante.

Photo 3. Trypanome (chancre d'inoculation)

Photo 4. Trypanides

Photo 5. Adénopathie cervicale ponctionnée

3.2. Phase méningo-encéphalique ou de polarisation cérébrale

Elle associe de nombreux symptômes :

- troubles sensitifs bruyants : paresthésies, hypo- ou hyperesthésie cutanée et profonde (musculaire et osseuse), crampes, névralgies ;
- troubles moteurs, plus rares : tremblements, mouvements choréo-athétosiques, syndrome cérébelleux ;
- troubles réflexes : hyporéflexie ostéo-tendineuse, réflexes archaïques ;
- convulsions, syndrome pyramidal, rares formes hémiplégiques ;
- troubles psychiques : apathie, irritabilité, anorexie, impuissance ;
- troubles de la thermo-régulation, perturbation du cycle veille-sommeil.

Les troubles du sommeil se majorent progressivement, aboutissant à une hébétude permanente.

L'évolution se fait en quelques années vers une cachexie et le décès survient, parfois précipité par des infections intercurrentes. Elle est beaucoup plus rapide avec *T.b. rhodesiense* et *T.b. gambiense* groupe II, pour lesquels le décès survient souvent avant le stade sommeilleux.

4. Diagnostic

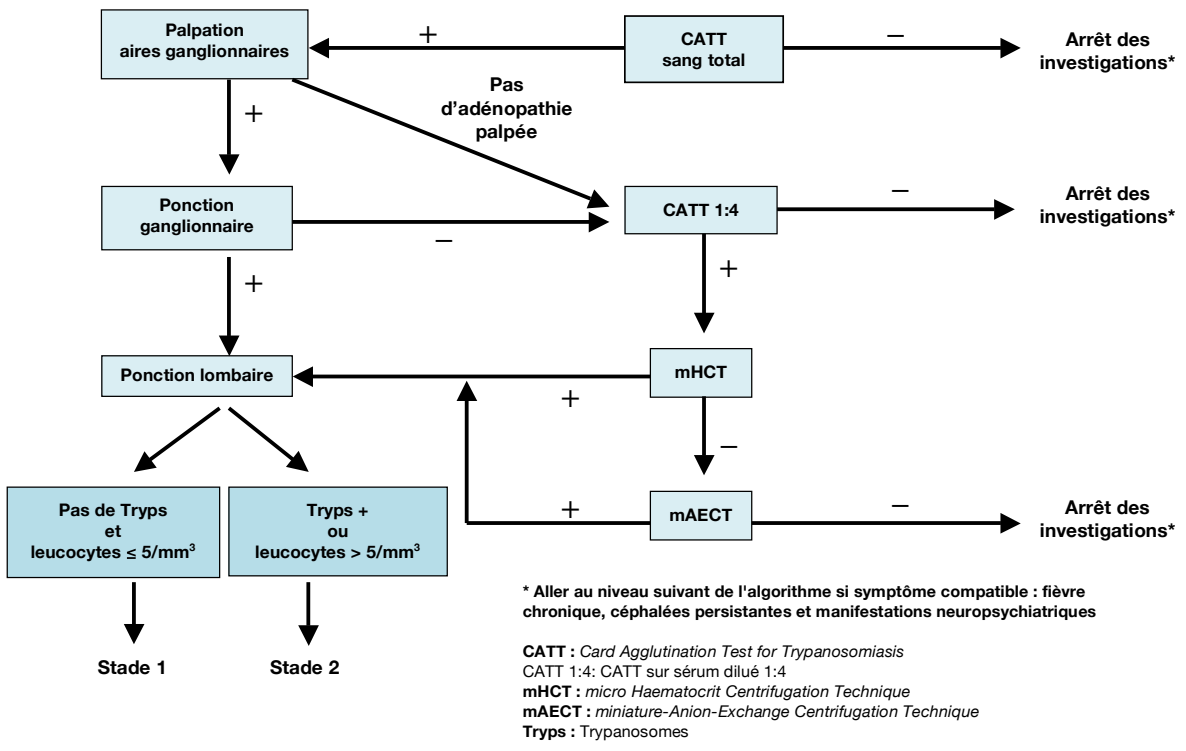
4.1. Présomption

Hémogramme : anémie inflammatoire, hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire, plasmocytose et cellules de Mott, thrombopénie. La vitesse de sédimentation est très élevée (> 100 mm à la première heure) et les autres marqueurs de l'inflammation sont perturbés. L'électrophorèse des protides montre une hyperprotidémie avec une élévation polyclonale des immunoglobulines, plus particulièrement aux dépens des IgM. Une atteinte hépatique est parfois notée (cytolyse, cholestase).

4.2. Certitude

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence des trypanosomes sur un frottis (avec ou sans centrifugation) sanguin, ganglionnaire ou médullaire au cours des premières semaines de la maladie, puis dans le liquide cérébro-spinal (LCS). Des méthodes de concentration permettent de sensibiliser la recherche de trypanosomes circulants : micro *Haematocrit Centrifugation Technique* (mHCT) et *miniature Anion Exchange Centrifugation Technique* (mAECT). La sérologie fait appel à différentes techniques de performances inégales (faux-positifs et faux-négatifs possibles) : agglutination directe (*Card Agglutination Test for Trypanomiasis*, CATT), ELISA, immunofluorescence indirecte, hémagglutination, trypanolyse. Ces méthodes sont utilisées sur le terrain à différents niveaux d'algorithme de décision diagnostique (exemple figure 3). De nouveaux tests rapides immunochromatographiques sont désormais disponibles ; leurs performances diagnostiques en font une alternative crédible et de maniement plus aisé que le CATT pour le dépistage et le diagnostic de première ligne.

Figure 3. Algorithme de diagnostic de la trypanosomose humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* (Médecins sans Frontières)



4.3. Extension

Le diagnostic d'atteinte cérébrale (stade 2) repose sur l'examen du LCS : présence de trypanosomes ou leucocytose > 5/mm^3 (interprétation controversée du seuil de 6-10/mm^3). Ces anomalies peuvent être associées à une protéinorachie > 0,40 g/L et à des IgM augmentées. L'électroencéphalogramme (aspects pseudo-périodiques) et l'imagerie cérébrale, si elle est disponible (tomodensitométrie et surtout imagerie par résonance magnétique (IRM)), confirment l'encéphalite.

5. Traitement

Depuis le 15 juillet 2001, tous les patients bénéficient d'un traitement gratuit dans le cadre d'une dotation. Tous les médicaments sont disponibles à l'OMS (Department of Control of Neglected Tropical Diseases - World Health Organization ; Dr Jose Ramon Franco, Tél. : +41 22 791 3313, e-mail : francoj@who.int ; Dr Gerardo Priotto, Tél. : +41 22 791 1375 priottog@who.int).

5.1. Produits trypanocides

- Pentamidine, sous forme d'iséthionate de pentamidine en ampoules de 300 mg à diluer dans 3 mL d'eau pour injection (100 mg/mL) ou en ampoules de 200 mg. Il s'agit du trypanocide prescrit dans le cadre du stade 1 de l'infection par *T.b. gambiense*. Le traitement comporte une injection intramusculaire (ou si possible une perfusion intraveineuse sur 2 heures, pour améliorer la tolérance) quotidienne à la dose de 4 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours. Les effets secondaires sont fréquents : douleur, nécrose au point d'injection intramusculaire, hypotension, douleurs thoraciques ou abdominales, nausées, vertiges survenant après l'administration, toxicité rénale, hypoglycémie et pancréatite. La pentamidine tend à être remplacée dans cette indication par le fexinidazole chez les individus âgés d'au moins 6 ans et pesant au moins 20 kg.
- Suramine sodique, en ampoules de 1 g pour administration par voie intraveineuse, à la posologie de 20 mg/kg une fois par semaine pendant cinq semaines, sans dépasser 1 g par injection et une dose totale cumulée de 200 mg/kg. Il s'agit du trypanocide prescrit dans le cadre du stade 1 de l'infection par *T.b. rhodesiense*. Les effets indésirables sont fréquents : urticaire, nausées, vomissements, syncope, fièvre, photophobie ou larmoiement. Une toxicité rénale, hématologique ou cutanée, est exceptionnelle.
- Mélarsoprol, en ampoules de 5 mL de solution à 3,6 % (5 mL = 180 mg), par voie intraveineuse stricte, à la posologie de 3,6 mg/kg/jour (ou 1 mL/10 kg/jour) sans dépasser une ampoule par jour, en deux à quatre séries de trois ou quatre injections (chaque série étant séparée d'au moins une semaine de la suivante). Le protocole de référence (Neujean) adaptant le nombre de séries à la cellulorachie n'est plus utilisé. Certains experts ont proposé des associations en faisant précéder le mélarsoprol par un produit actif sur le compartiment vasculaire (pentamidine ou suramine), d'autres preconisent le traitement par melarsoprol d'emblée à dose constante de 3,6 mg/kg, sauf les deux premières injections (1,2 mg et 2,4 mg/kg). Des arguments pharmacocinétiques (demi-vie plasmatique moyenne de 35 heures) ont inféré la suppression des périodes de repos en vue du maintien de taux plasmatiques efficaces tout en diminuant les doses et la durée du traitement (par exemple, 2,2 mg/kg/jour, 10 jours). Cette attitude n'a pas été validée car la toxicité n'apparaît néanmoins pas modifiée. Une corticothérapie brève (prednisone 1 mg/kg/jour, 3 à 5 jours) est classiquement préconisée au début de chaque cure pour prévenir les manifestations d'intolérance [malaise général, fièvre, hypersensibilité cutanée, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)] bien que son intérêt ne soit pas démontré. La perfusion doit être surveillée (risque de phlébite). La survenue d'une toxicité (cytopénies, hépatite, névrite et surtout encéphalite) impose l'arrêt du traitement. L'encéphalopathie arsenicale est la complication la plus redoutée. Elle survient dans environ 10 % des cas, 6 à 14 jours après le début du traitement, et réalise un tableau brutal associant de façon variable des convulsions, un coma et des troubles psychiatriques. Sa pathogénie est discutée et son évolution est souvent mortelle en l'absence de prise en charge médicale appropriée. Dans le traitement du stade 2 de la THA à *T.b. gambiense*, le mélarsoprol a été progressivement remplacé par l'éflornithine, en monothérapie puis en association avec le nifurtimox. Le mélarsoprol demeure le seul trypanocide utilisé au cours du stade 2 de la THA à *T.b. rhodesiense*.
- Eflornithine (α-difluorométhylornithine, DFMO), administré respectivement à la dose de 400 mg/kg/jour chez l'adulte ou 600 mg/kg/jour chez l'enfant, répartis en quatre injections quotidiennes pendant 14 jours en monothérapie ou en deux injections quotidiennes pendant 7 jours en association au nifurtimox. La tolérance est bonne mais une toxicité hématologique (cytopénies), digestive (diarrhée, vomissements), ainsi qu'une fièvre et

des convulsions sont possibles. L'éflornithine est active à tous les stades de l'infection par *T.b. gambiense* mais inefficace sur *T.b. rhodesiense*.

- Nifurtimox, présenté en comprimés à 120 mg. La posologie est de 15 mg/kg/jour pour l'adulte (21 mg/kg/jour pour l'enfant) répartis en trois prises quotidiennes pendant 14 à 21 jours. Ce produit est indiqué hors AMM dans les stades de polarisation cérébrale des infections à *T.b. gambiense* résistantes au mélarsoprol. Son utilisation en association avec l'éflornithine a permis la construction de schémas courts et simplifiés. Cette combinaison est, depuis 2009, recommandée comme le traitement de première ligne du stade 2 de la THA à *T.b. gambiense*. Elle n'est pas évaluée pour *T.b. rhodesiense*.
- Le fexinidazole est un nouveau nitro-imidazolé dont l'administration quotidienne par voie orale est susceptible de faciliter l'accès au traitement dans les zones d'endémie. La prise doit être obligatoirement accompagnée d'un bol alimentaire tandis que la consommation concomitante d'alcool est à proscrire (effet antabuse). Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées et vomissements, asthénie, anorexie, céphalées, insomnie, tremblements, sensations vertigineuses. De façon plus exceptionnelle, des manifestations neuropsychiatriques, un allongement de l'intervalle QTc ou une neutropénie peuvent survenir et justifient des précautions d'emploi ou le choix d'un schéma thérapeutique alternatif chez les patients présentant des prédispositions. Lorsque les conditions de sa prescription sont respectées (dosage, durée du traitement, prise alimentaire concomitante, observance), son efficacité pour le traitement de l'infection à *T.b. gambiense* est équivalente à celle de la pentamidine au stade 1 et à celle de la combinaison thérapeutique nifurtimox + eflornithine (CTNE) au stade 2 non sévère. Son efficacité sur l'infection à *T.b. rhodesiense* est en cours d'évaluation. Le schéma thérapeutique comporte une dose de charge de 1 800 mg en une prise par jour pendant 4 jours suivis de 1 200 mg en une prise par jour pendant 6 jours chez l'individu pensant au moins 35 kg ; ou 1 200 mg par jour pendant 4 jours suivis de 600 mg par jour pendant 6 jours chez l'individu pesant de 20 à 34 kg. Chez les sujets d'âgé inférieur à 6 ans, de poids corporel inférieur à 20 kg ou encore lorsque les conditions d'emploi du fexinidazole ne sont pas réunies (prise alimentaire obligatoire, traitement supervisé), la pentamidine (stade 1) ou la CTNE (stade 2 non sévère) restent indiquées.
- Perspectives thérapeutiques : l'acoziborole (SCYX-7158), premier représentant de la classe des benzoxaboroles, a fait l'objet d'un essai de phase 2/3 en République Démocratique du Congo (RDC) et en Centrafrique (résultats non encore publiés). Il s'agit d'un candidat prometteur pour le traitement oral en dose unique des deux stades de la maladie.

5.2. Indications thérapeutiques (tableau 1)

Le choix du schéma thérapeutique est le résultat d'un processus d'évaluation clinico-biologique comprenant deux étapes. La première, obligatoire quelle que soit la sous-espèce en cause, consiste en un examen clinique approfondi qui s'attache notamment à rechercher des signes évocateurs d'une atteinte du système nerveux central. La seconde étape consiste en la réalisation d'une ponction lombaire afin d'affiner l'évaluation de la sévérité de la maladie et de distinguer le stade 1 (phase lymphatico-sanguine) du stade 2 (phase méningo-encéphalitique). Dans le cas de la THA à *T.b. gambiense*, la réalisation d'une ponction lombaire n'est plus recommandée de manière systématique, sous réserve de l'absence de signes et symptômes évocateurs d'un stade 2 sévère (confusion, troubles du comportement, logorrhée, anxiété, ataxie, tremblements, déficit moteur, troubles de l'élocution, troubles de la marche, mouvements anormaux, convulsions). Dans ce dernier cas, elle permet la distinction entre un stade 2 non sévère (leucorachie < 100 /µL) et un stade 2 sévère (leucorachie ≥ 100 /µL). Ce nouvel algorithme de prise en charge a été introduit par la version 2019 des lignes directrices de l'OMS pour la prise en charge de la THA, faisant suite aux résultats des essais cliniques évaluant les stratégies thérapeutiques à base de fexinidazole. Cette évolution s'inscrit dans une démarche globale visant à faciliter l'accès au traitement des populations vivant en zone d'endémie de THA. La réalisation systématique d'une ponction lombaire reste toutefois indispensable en cas d'infection à *T.b. rhodesiense*.

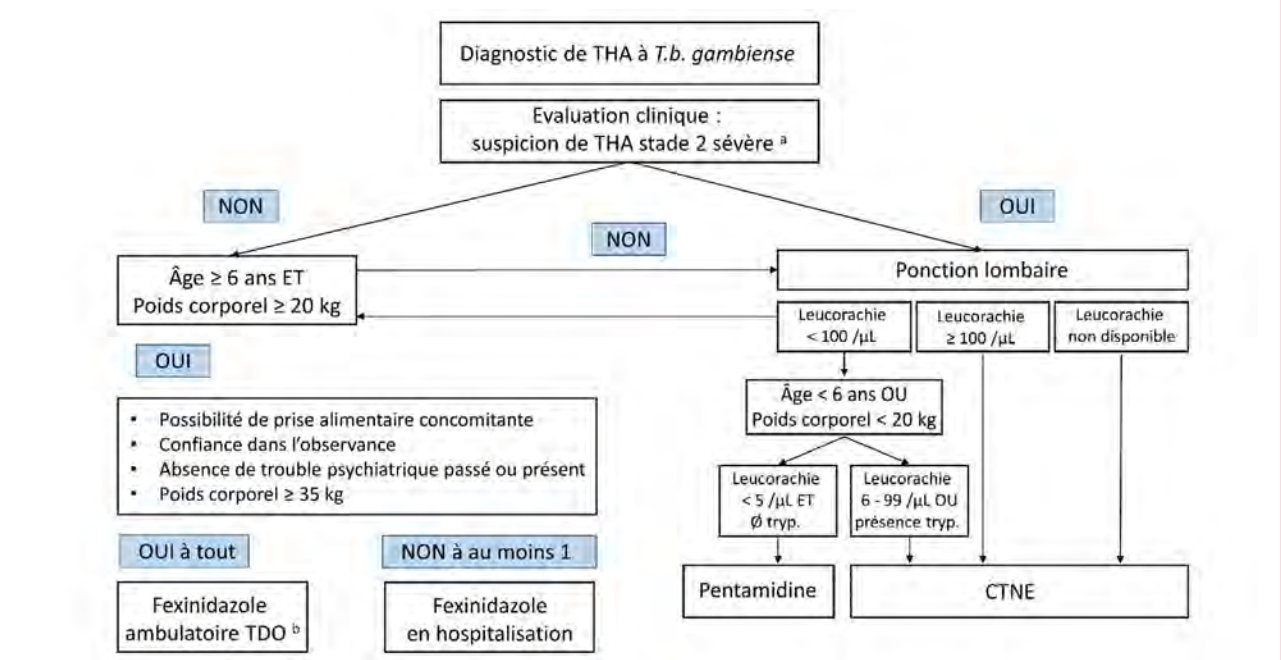
En fonction des résultats de l'évaluation clinico-biologique initiale, le choix du traitement de première intention est réalisé conformément à l'algorithme ci-dessous (figure 4).

Tableau 1. Schéma posologique applicable aux différents molécules trypanocides utilisées dans le traitement de la THA

Molécule	Posologie	Schéma alternatif
Fexinidazole	• Poids ≥ 35 kg : 1 800 mg PO en une prise par jour x 4 jours, puis 1 200 mg en une prise par jour x 6 jours • 20 kg ≤ Poids < 35 kg : 1 200 mg PO en une prise par jour x 4 jours, puis 600 mg en une prise par jour x 6 jours	
Iséthionate de pentamidine	4 mg/kg/j IM ou IV (dilué en sérum salé isotonique et administré en perfusion de 2h x 7 jours	
CTNE : combinaison thérapeutique nifurtimox + éflornithine	• Eflornithine : 400 mg/kg/j IV en 2 perfusions de 1h x 7 jours • Nifurtimox : 15 mg/kg/j PO en 3 prises x 10 jours	Eflornithine (monothérapie) : 400 mg/kg/j IV en 4 perfusions de 1h x 14 jours
Suramine	Dose de test de 4-5 mg/kg IV (jour 1) puis 20 mg/kg IV 1 fois par semaine x 5 semaines (maximum 1 g par injection)	
Mélarsoprol	2,2 mg/kg IV 1 fois par jour x 10 jours	3 séries de 3,6 mg/kg IV 1 fois par jour x 3 jours, intervalles libres de 7 jours

IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse ; PO : *per os*

Figure 4. Algorithme de traitement de la THA à *T.b. gambiense*, d'après la version 2019 des lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé



CTNE : combinaison thérapeutique nifurtimox + eflonithine ; TDO : traitement directement observé ; THA : trypanosomose humaine africaine ; tryp. : trypanosomes ;
[a] Présence de signes et symptômes évocateurs d'une THA stade 2 sévère (cf. supra)
[b] Si localement envisageable

5.3. Résultats

La guérison est obtenue dans 80 à 90 % des cas traités. Près de la moitié des décès étaient auparavant iatrogènes (encéphalopathie arsenicale) mais l'abandon progressif du mélarsoprol au profit de la combinaison thérapeutique nifurtimox + eflornithine (CTNE) pour le traitement du stade 2 de l'infection à *T.b. gambiense* a considérablement modifié ce pronostic.

6. Prévention

Dans les foyers endémiques, généralement bien connus de la population autochtone, les mesures de protection personnelle antivectorielle comprenant le port de vêtements clairs, couvrants et imprégnés d'insecticide ainsi que l'usage de répulsifs (30 % N,N-diéthyl-3-méthyl benzamide, DEET) peuvent être proposés au voyageur et à l'expatrié.

Le contrôle de la THA repose sur la lutte antivectorielle mécanique à l'échelon péri-domiciliaire et communautaire par l'application d'écrans et de pièges spécifiques imprégnés d'insecticides placés dans des lieux dégagés et ensoleillés, ainsi que sur la prospection systématique de tous les foyers pour dépister (et traiter) les malades (voir le chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »).

Recommandations aux voyageurs

- Le voyageur se rendant en zone d'endémie de THA en Afrique de l'Est, notamment lors de safaris, doivent appliquer des mesures de prévention pour éviter les piqûres de glossine.
- La THA doit être évoquée au retour en cas de fièvre non palustre, sévère, associée à une lésion cutanée sur un site de piqûre ou en cas de troubles neurologiques centraux.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

THA OMS :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness)

THA IRD :
https://www.ird.fr/trypa-no-une-contribution-decisive-lelimination-de-la-maladie-du-sommeil

Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas

La maladie de Chagas ou trypanosomose américaine est une maladie tropicale négligée (MTN) (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées ») due à *Trypanosoma cruzi*, protozoaire flagellé sanguicole transmis par des triatomes (punaises). Les complications cardiaques et digestives font toute la gravité de cette parasitose.

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

La maladie est endémique dans 21 pays d'Amérique latine, du sud des États-Unis au nord du Chili et de l'Argentine avec une forte prévalence en Bolivie, en Argentine, au Paraguay, en Équateur, au Salvador et au Guatemala (figure 1). Soixante-quinze millions de personnes sont ainsi exposées à la maladie et, chaque année, 30 à 40 000 nouveaux cas et 10 à à 12 000 morts sont répertoriés. Il y a eu des progrès notables dans la lutte contre la parasitose, le nombre de personnes infectées passant de 25 millions en 1980 à 6 à 7 millions en 2015.

Initialement rurale, son épidémiologie s'est modifiée, devenant plus urbaine avec la survenue de petites épidémies par transmission orale en Amazonie. De même, les migrations de populations en dehors des zones endémiques ont entraîné une augmentation des cas d'importation en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest (figure 2).

Figure 1. Carte PAHO « Transmission de la maladie de Chagas par le principal vecteur » - Septembre 2014 - Pan American World Health Organization Chagas disease control programme

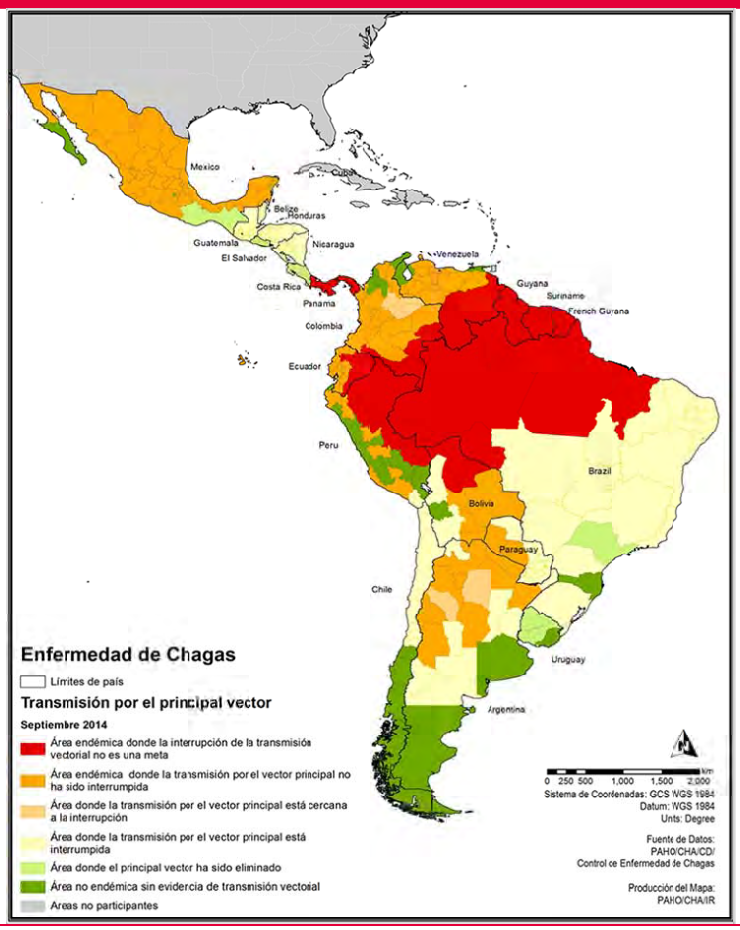
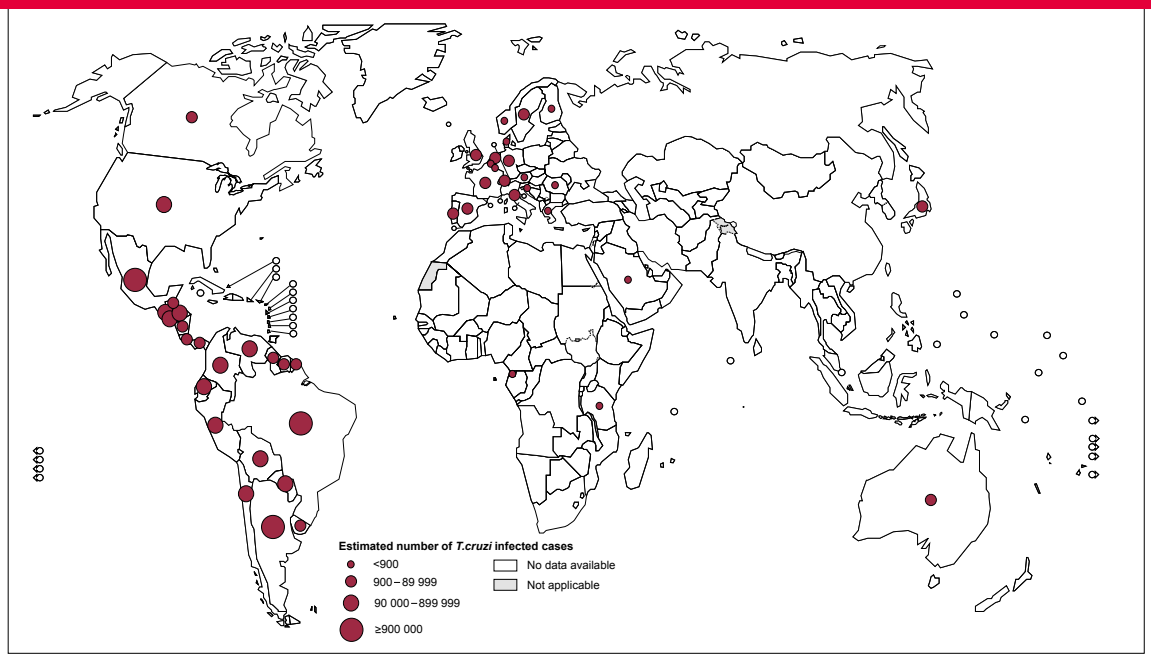


Figure 2. Distribution globale des cas de la maladie de Chagas - 2018 - OMS



1.2. Transmission

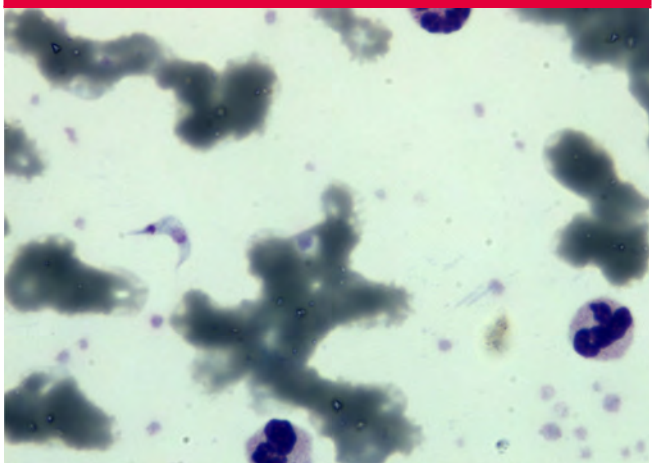
La transmission est vectorielle par les déjections de triatomes infectées qui sont émises au moment de la piqûre (photo 1) (voir le chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »). L'inoculation du parasite se fait au niveau de la peau (grattage) ou de la conjonctive. Elle peut se faire aussi par voie orale (aliments ou boissons contaminés par les déjections de triatomes comme des jus de fruits artisanaux, jus de canne, …). Il existe d'autres formes de transmission : congénitale et par transfusion, elles ont une particulière importance en dehors des zones endémiques (voir le chapitre « Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés »). Plus rarement, la transmission peut se faire à l'occasion de transplantation d'organe ou d'un accident de laboratoire (voir le chapitre « Transmission des infections »).

1.3. Agents

Trypanosoma cruzi pénètre activement sous forme trypomastigote, se multiplie sous forme amastigote dans les histiocytes puis à nouveau sous la première forme trypomastigote pour atteindre différents organes cibles par voie sanguine. Dans ces organes, le parasite se présente sous forme amastigote, immobile, intracellulaire (photo 2).

Photo 1. Triatome : *Eratyrus mucronatus*
(Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie et Mycologie – Centre Hospitalier de Cayenne)

Photo 2. Forme trypomastigote de *Trypanosoma cruzi* (Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie et Mycologie – Centre Hospitalier de Cayenne)

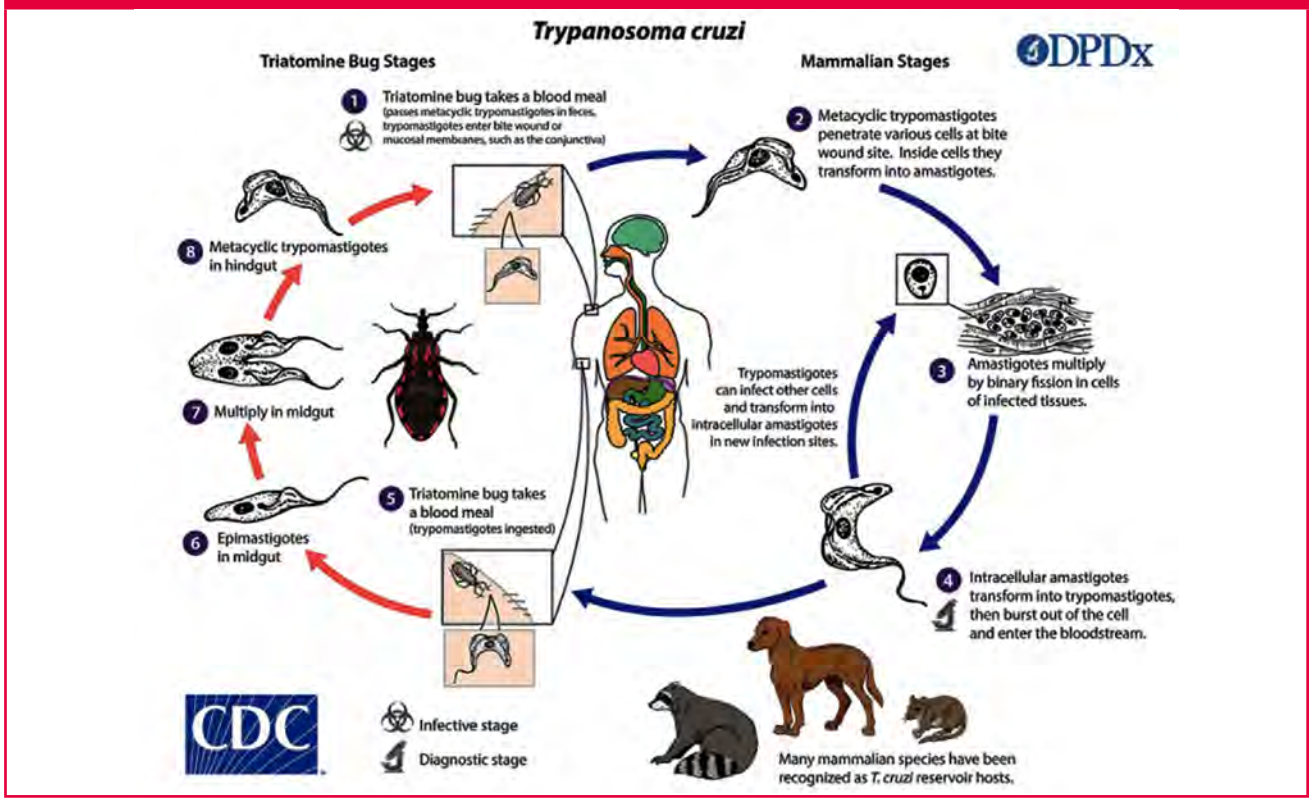


1.4. Vecteur et réservoir

Les triatomes (figure 3), vecteurs de la maladie, sont de grosses punaises hématophages. Lorsqu'elles sont domestiques, elles vivent dans les toits de chaumes et les torchis des habitations des populations les plus démunies (habitats précaires). La maladie de Chagas est typiquement une maladie de la pauvreté.

La trypanosomose américaine est une zoonose. Le réservoir animal comporte des animaux sauvages (opossums, tatous, canidés, rongeurs…) ou domestiques (chats, chiens, rats, cobayes…). A ces deux réservoirs correspondent trois cycles : sauvage selvatique (entre animaux sauvages et triatomes), péri-domestique (entre triatomes et animaux domestiques, le risque d'infection de l'homme est élevé) et domestique (entre triatomes et homme).

Figure 3. Cycle parasitaire de la maladie de Chagas - CDC



2. Physiopathologie

Les trypanosomes, une fois passés dans le sang circulant, vont se nicher dans certains tissus : myocarde, muscle strié, système nerveux. La physiopathologie de la maladie est mal connue mais il s'agit d'une maladie immunologique et parasitaire. Une réponse immune Th1 puissante avec des taux élevés d'interféron gamma (IFN-γ), de tumor necrosis factor alpha (TNF-α) et d'interleukine 12 (IL-12) associés à la lymphocytose CD4+ et CD8+, sont nécessaires au contrôle de l'infection. A contrario la production d'interleukine 10 (IL-10) et de transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) empêche l'action trypanocide des macrophages et favorise la multiplication parasitaire. La théorie parasitaire est plus récente, étayée par la mise en évidence de l'ADN parasitaire dans le tissu myocardique. Ceci plaide en faveur d'un traitement antiparasitaire dans les formes chroniques. Au cours de cette phase, la présence chronique du parasite entraîne une inflammation chronique *in situ* responsable d'une fibrose progressive. L'atteinte des organes cibles est associée à une lyse cellulaire résultant de la multiplication du parasite en leur sein. Des phénomènes immuno-pathologiques, une dysautonomie cardiaque et digestive et une dysfonction des micro-vaisseaux interviennent également. Il résulte de ces remaniements tissulaires une modification anatomique progressive de l'organe et des troubles de sa physiologie (mégaorgane au niveau du tube digestif et/ou troubles de conduction des tissus nerveux cardiaques ou cérébraux).

3. Clinique

L'incubation de la maladie est de 7 à 15 jours en moyenne et dépend du mode de contamination. Le tableau clinique est caractérisé par une phase aiguë suivie d'une phase chronique indéterminée. Seuls 30 % environ des patients se trouvant au stade indéterminé présenteront une forme chronique symptomatique après plusieurs années d'évolution.

3.1. Phase de pénétration

La porte d'entrée conjonctivale peut se manifester par un œdème bipalpébral unilatéral (signe de Romana. Photo 3) avec adénopathie satellite ou au niveau de la peau par une lésion érythémateuse furonculoïde (chagome. Photo 4.). Elle peut être asymptomatique.

Photo 3. Signe de Romana
(F.X.Lescure)

Photo 4. Chagome

3.2. Phase aiguë

Elle dure de 4 à 8 semaines et traduit la diffusion du parasite dans l'organisme. Elle est le plus souvent peu ou pas symptomatique avec des manifestations générales plus ou moins marquées : fièvre, adénopathies, hépatosplénomégalie, œdèmes de la face et des extrémités. Un exanthème maculopapuleux localisé ou diffus est parfois rapporté de même que des troubles digestifs à type de diarrhée. Les signes cliniques peuvent spontanément s'amender et le patient évoluer vers une forme chronique. Des formes sévères peuvent cependant survenir dans 1 à 5 % des cas sous forme de myocardite, de péricardite ou de méningo-encéphalite aiguë avec une mortalité de 0,2 à 0,5 %.

3.3. Phase chronique indéterminée

La phase indéterminée qui lui succède est asymptomatique, elle peut durer toute la vie (70 % des cas) et passer inaperçue en l'absence d'un dépistage ou d'informations anamnestiques évocatrices d'une primo-infection ou d'une phase aiguë. Les examens cliniques et paracliniques sont normaux.

3.4. Phase chronique déterminée (symptomatique)

Après plusieurs années d'évolution (10 à 30 ans en moyenne), certains patients développent une forme chronique cliniquement patente (30 % des cas). La tranche d'âge 30 - 50 ans est la plus touchée. Les formes d'atteintes sont cardiaques, digestives (voire mixtes, cardiodigestive) ou neurologiques.

L'atteinte cardiaque est la plus fréquente, de pronostic sévère (myocardiopathie chronique). Elle peut se manifester par des troubles du rythme asymptomatiques de découverte fortuite lors d'un examen électrocardiographique, ou à l'occasion de signes clinique à type de palpitations, de malaise, de syncope, d'insuffisance cardiaque droite ou globale, de manifestation thrombo-emboliques ou de douleurs précordiales. Sur le plan électro physiologique, toutes les atteintes sont possibles : bloc de branche et bloc auriculoventriculaire à des degrés divers et dans les formes évoluées, extrasystoles ventriculaires ou auriculaires, tachycardie ventriculaire, fibrillation auri-

culaire, flutter. Ces troubles peuvent être responsables de mort subite, favorisée par l'exercice physique, parfois inaugurale. L'insuffisance cardiaque chagasique n'est pas différentes des autres causes d'insuffisance cardiaque. Elle se caractérise cependant par l'atteinte précoce du coeur droit (œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatalgie d'effort) avant de toucher l'ensemble des cavités. Le remodelage cardiaque sera responsable à terme d'une cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque globale (dyspnée d'effort, de repos, orthopnée). Une atteinte caractéristique est l'anévrysme apical du ventricule gauche favorisant, de même que la dilatation du ventricule gauche, la survenue de thromboses intracardiaques responsables d'emboles (ex. accident vasculaire cérébral). Enfin des douleurs thoraciques mal étiquetées ne sont pas rares, à ECG anormal (images d'ischémie) mais à coronaires saines (coronarographie). Un certain degré de dysautonomie et de coronarite est ici incriminé. Ces manifestations cardiaques sont parfois intriquées avec d'autres causes (ex. hypertension artérielle et cardiopathie hypertensive) en rendant l'évaluation et la prise en charge complexes.

L'atteinte digestive est la deuxième en fréquence et touche surtout les patients originaires de pays au Sud du bassin amazonien (Argentine, Brésil, Chili, Bolivie). Elle peut être associée à l'atteinte cardiaque. L'atteinte des plexus myentériques et sous muqueux entraîne des troubles du péristaltisme à l'origine de mégaorganes (mégaoesophage, mégaduodenum, mégacolon). L'atteinte oesophagienne se manifeste par une dysphagie chronique, des symptômes de régurgitation, de toux. Ils sont liés à des troubles de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage et à des anomalies du péristaltisme. Cette atteinte peut se compliquer de perte de poids, de pneumonie d'inhalation, de cancer œsophagien. L'hypersialorrhée et l'hypertrophie parotidiennes sont classiques. Sur le plan colique, il y a une dilatation du sigmoïde dans presque tous les cas et du rectum dans 80 % des cas. La constipation est le symptôme principal. Elle s'accompagne de douleurs abdominales chroniques, de fécalomes, d'occlusion sur volvulus et exceptionnellement de perforation digestive. Il ne semble pas y avoir de plus grand risque de cancer en cas d'atteinte colique, contrairement à l'atteinte œsophagienne.

L'atteinte neurologique se manifeste le plus souvent par les complications thrombo-emboliques de la cardiopathie chagasique mais aussi par une polyneuropathie sensitive.

3.5. Terrains particuliers

Il y deux situations particulières à identifier :

Les patients immuno-déprimés : il peut y avoir une réactivation de la maladie chez un patient ayant une forme chronique, que l'immunodépression soit d'origine médicamenteuse (greffé d'organe, traitement immunosuppresseur) ou acquise d'origine virale (VIH). Chez le sujet infecté par le virus du VIH, le tableau clinique est celui d'une méningo-encéphalite dont le principal diagnostic différentiel est la toxoplasmose cérébrale (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »). Chez le transplanté d'organe ou de moelle osseuse, il s'agit avant tout d'une myocardite ; sur ce terrain des localisations cutanées facilement biopsiables peuvent s'observer.

Les femmes enceintes : la transmission materno-foetale se produit dans environ 5 % des cas avec risque d'avortement, d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance, de mort in utero, d'infections néonatales plus ou moins marquées se manifestant par de la fièvre, une hypotonie, une hépatosplénomégalie, une anémie. La majorité des nouveau-nés infectés est asymptomatique ; ils sont détectés uniquement par les examens biologiques systématiques. Une femme infectée est à risque à chaque grossesse de transmettre la maladie au fœtus.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic spécifique

Il est basé :

- soit sur un **diagnostic parasitologique direct** [frottis-goutte épaisse et méthodes de concentration (technique du Strout ou du microhématocrite)] ;
- soit sur des **examens parasitologiques indirects** (amplification génique (PCR), culture sur milieu spécifique, anatomopathologie sur biopsies) ;
- soit sur des **techniques sérologiques** (immunofluorescence (IFI) ; hémagglutination (HA) et méthode immuno-enzymatique (ELISA)) ou des méthodes rapides immunochromatographiques.

Selon le tableau clinique :
- **À la phase aiguë**, lors des primo-infections, des réactivations et des formes congénitales, ce sont le frottis mince et la PCR qui sont les plus performants pour un diagnostic et un traitement précoce. Les sérologies ne se positivent que tardivement et permettent d'objectiver la séroconversion.
- **À la phase chronique**, c'est la positivité de deux test différents (ELISA, HA, IFI) qui permet de poser le diagnostic, avec la nécessité d'un troisième test si les premiers tests sont discordant. Une réaction sérologique croisée (ex. paludisme) peut en rendre aussi l'interprétation délicate. La PCR peut parfois être positive et aider à confirmer le diagnostic.
- **Lors de dépistage** des donneurs de sang, des femmes enceintes et dans les enquêtes sur le terrain, les tests rapides par immunochromatographiques sont intéressants car pratiques et à résultats instantanées.

4.2. Bilan lésionnel

La prise en charge d'un malade atteint de trypanosomose américaine nécessite un bilan lésionnel minimum afin de dépister précocement les atteintes cardiaques et digestives et les traiter spécifiquement.

Le bilan cardiaque doit comporter l'électrocardiogramme (ECG) qui est systématique. Il permet d'identifier les troubles du rythme (cf. ci-dessus) notamment ceux asymptomatiques ou à haut risque. En cas d'anomalie, il doit être complété par un holter ECG des 24 heures. L'échographie cardiaque et la radiographie de thorax peuvent être fait d'emblée ou si l'ECG est anormal. Un test d'effort pourra compléter ce bilan afin de démasquer certaines atteintes symptomatiques dans cette circonstance.

Ce bilan permettra de préciser la sévérité de l'atteinte cardiaque et l'existence de facteurs de risque de décès :
- Insuffisance cardiaque de grade III ou IV NYHA.
- Cardiomégalie.
- Anomalie de contractilité segmentaire ou globale du ventricule gauche.
- QRS aplati.
- Tachycardie ventriculaire non soutenue.
- Sexe masculin.

Le bilan digestif repose sur la manométrie œsophagienne et rectale (recherche de troubles de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage et des troubles du péristaltisme), le transit baryté (recherche de mégaœsophage avec sténose inférieure en bec d'oiseau ou un mégacôlon avec dilatation sigmoïdienne ou rectale), la fibroscopie œsogastroduodénale et la coloscopie (en cas de suspicion de dégénérescence carcinomateuse).

4.3. Eléments biologiques divers

Au cours de la phase aiguë, il n'y a pas d'anomalie biologique discriminante mise à part le dosage de la troponine à la recherche d'une myocardite.

Au cours de la phase chronique, les examens sanguins sont en règle normaux, hormis ceux lié à l'insuffisance cardiaque.

5. Traitement

Il repose sur le traitement antiparasitaire et sur les traitements à visée symptomatique cardiaque ou digestif.

Le traitement antiparasitaire est avant tout suspensif et évite l'évolution de la maladie.

5.1. Traitement antiparasitaire (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Le traitement antiparasitaire (tableau 1) est indiqué dans les formes aiguës, les réactivations et les formes congénitales (chez les femmes en âge de procréer pour réduire le risque de transmission congénitale et chez les enfants infectés pendant la grossesse). Les indications sont aussi étendues aux formes indéterminées et chroniques en l'absence de décompensation cardiaque chez les moins de 50 ans. Chez les plus de 50 ans, le bénéfice n'est pas prouvé et l'indication sera discutée au cas par cas (en fonction de l'âge et de l'évolutivité des atteintes). Le traitement stoppe la maladie dans 20 à 80 % des cas. Ces recommandations peuvent évoluer selon l'évolution des connaissances ou des traitements.

Deux produits seulement sont actuellement disponibles : le benznidazole (5 à 7 mg/kg/j) et le nifurtimox (8 à 10 mg/kg/j). En France, ils sont disponibles dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). La durée de traitement est classiquement de 60 jours. Il n'y a pas de contre-indication absolue mais des contre-indications relatives. Elles concernent les femmes enceintes (traitement administré seulement si indication absolue), les insuffisant rénaux et hépatiques. Les meilleurs résultats et la meilleure tolérance de ces antiparasitaires sont obtenus chez le nouveau-né et l'enfant. Chez l'adulte, ces médicaments sont moins bien tolérés, les effets secondaires sont plus fréquemment observés avec le nifurtimox.

L'efficacité thérapeutique, et par conséquent la guérison, est difficilement évaluable en l'absence de critères cliniques ou biologique fiables et satisfaisant. La négativation de la sérologie est en faveur d'une guérison, la persistance d'une PCR positive évoque un échec du traitement. Des progrès sont espérés dans les tests immunologiques pour mieux évaluer de l'effet du traitement.

5.2. Traitement symptomatique

- Les traitements à visée cardiaque ou digestive au cours de la maladie de Chagas relèvent des mêmes indications qu'au cours des myocardiopathies dilatées avec troubles du rythme d'autres étiologies et de l'achalasie ou des troubles fonctionnels digestifs. Schématiquement :
- **Sur le plan cardiologique**, les troubles du rythme relèvent de l'amiodarone. En cas d'atteinte sévère, la pose d'un défibrillateur implantable peut s'avérer nécessaire voire, à un stade terminal de l'insuffisance cardiaque, l'indication d'une transplantation cardiaque doit être discutée avec un risque de réactivation de la maladie de Chagas du fait du traitement immunosuppresseur.
- **Les anévrismes et le risque thromboembolique** relèvent du traitement anticoagulant.
- **Sur le plan digestif**, l'atteinte œsophagienne sera contrôlée par utilisation de dérivés nitrés et d'inhibiteurs calciques. Les indications chirurgicales (myotomie et fundoplicature partielle) relèvent du spécialiste. Le reste des atteintes digestives relève du régime riche en fibres, des conseils hygiénodiététiques et des résections digestives si besoin.

Tableau 1. Principaux traitements, indications et effets secondaires au cours de la maladie de Chagas

	TTT < 50 ans OUI Forme	**TTT > 50 ans +/- SELON**	**Posologie PO**	**CI relatives**	**Effets secondaires**
Benznidazole 60 jours	Aiguë Congénitale Chronique indéterminée ou déterminée (cardiaque, digestive, mixte) Réactivation de l'immunodéprimé	Age Terrain Atteintes d'organes	**A** : 5 à 7 mg/kg/j en 2 prises **E** : 5 à 10 mg/kg/j en 3 prises	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Grossesse** Affection neurologique Consommation alcoolique	Exanthème DRESS* Cytopénie
Nifurtimox 90 jours			**A** : 8 à 10 mg/kg/j en 2 prises **E** : 15 mg/kg/j en 3 prises		Anorexie Nausées, vomissements, diarrhée Insomnie, irritabilité Neuropathie périphérique*

* Effet devant faire arrêter le traitement. ** Si indication absolue, le traitement est autorisé.
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (hypersensibilité médicamenteuse)

6. Prophylaxie

Les initiatives de lutte inter-régionale ont permis d'obtenir une baisse globale de la prévalence. Elle repose avant tout sur la lutte antivectorielle associée à une amélioration de l'habitat. Le risque de transmission par transfusion est devenu exceptionnel grâce au dépistage systématique des donneurs de sang en zone d'endémie.

Ce dépistage a également été mis en œuvre dans certains pays non-endémiques en raison de migration de populations originaires d'Amérique latine. Le dépistage doit inclure les femmes enceintes et, dans le cas d'une positivité, l'infection sera recherchée chez le nouveau-né ; la mère devra être traitée après l'accouchement ainsi que l'enfant s'il y a eu transmission.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

OMS :

https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1

PAHO :

https://www.paho.org/en/topics/chagas-disease

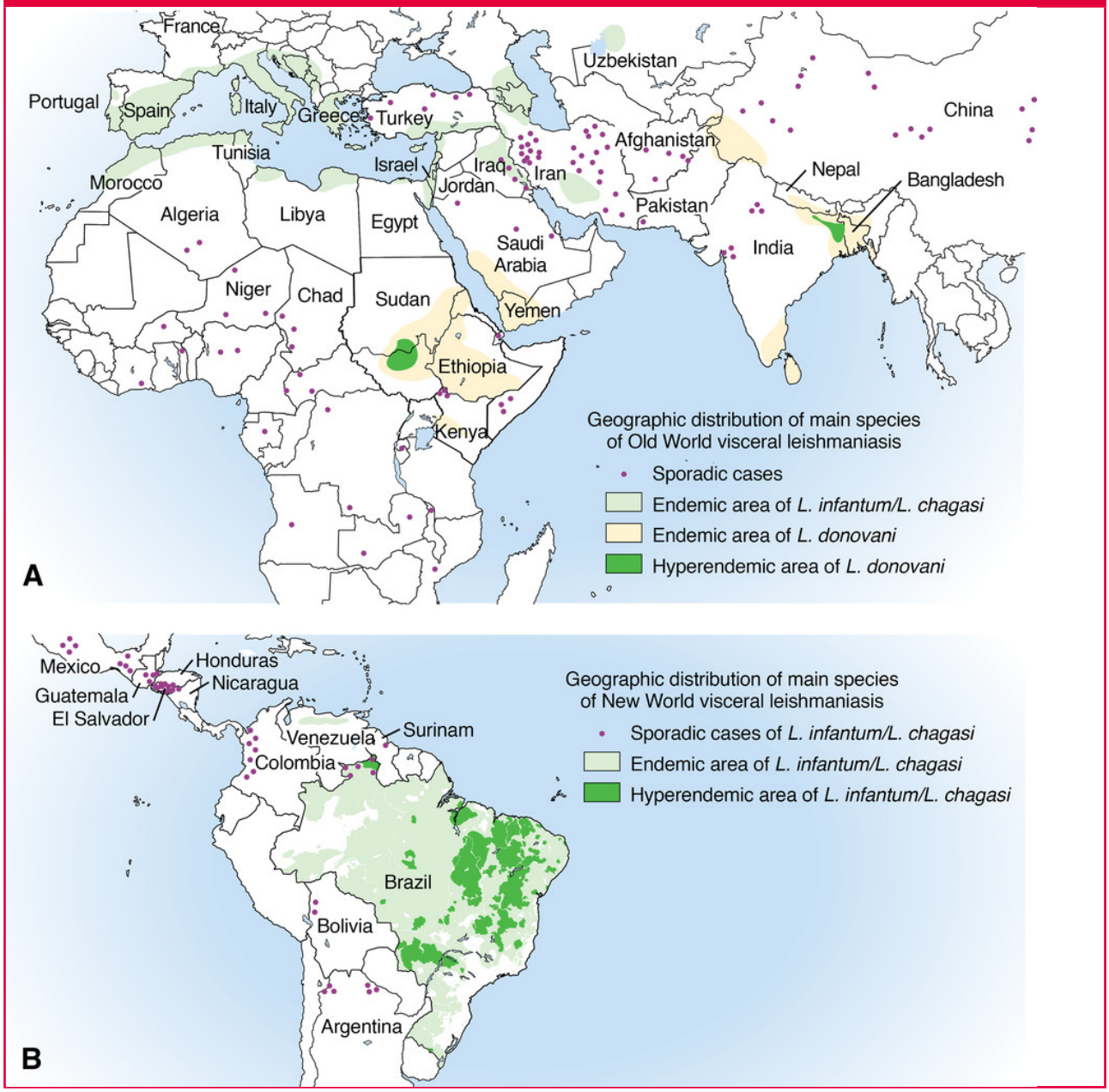
Leishmanioses

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

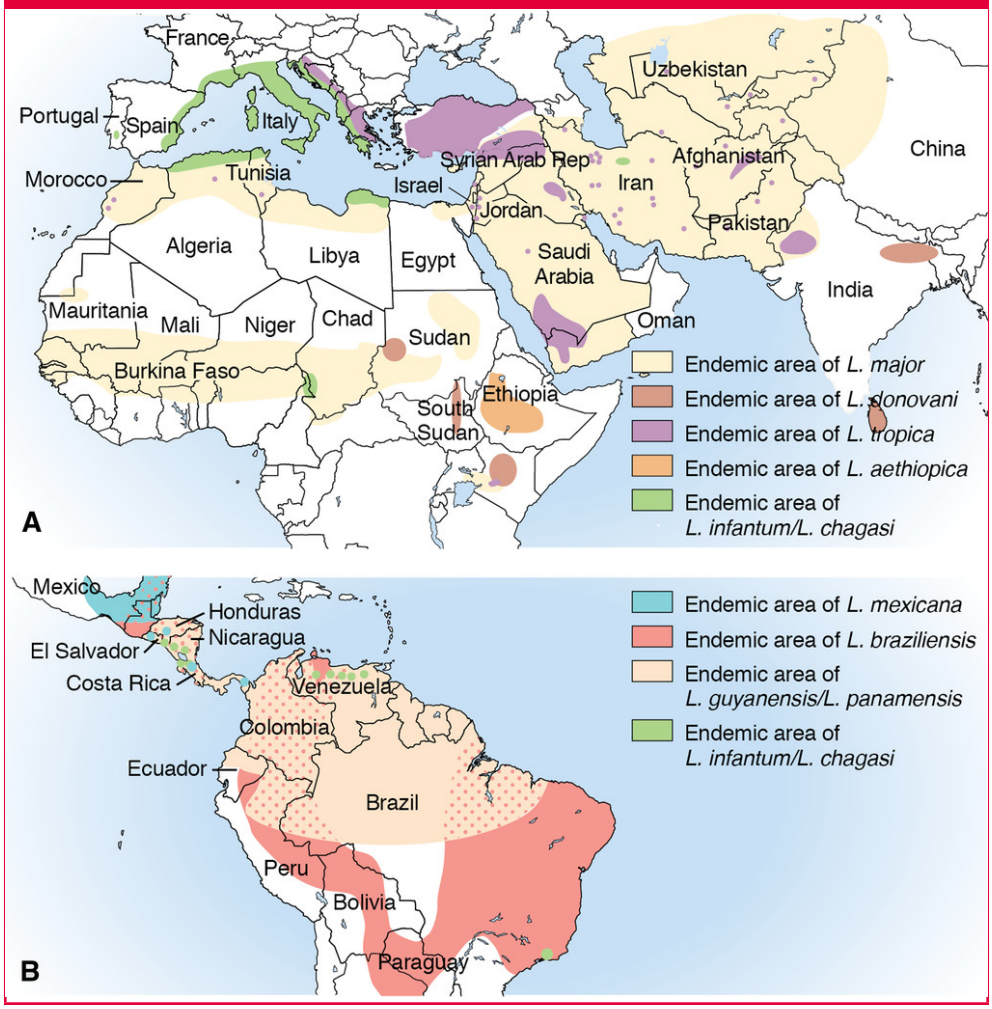
Les deux principales espèces responsables de leishmaniose viscérale ont des répartitions distinctes. *Leishmania infantum* (syn *chagasi*) circule en zone climatique méditerranéenne, au Moyen-Orient, en Asie du Sud, en Amérique latine et sporadiquement jusqu'en Chine et en Afrique Centrale. *L. donovani* est transmise dans le sous-continent indien (Inde, Népal, Bangladesh) et en Afrique de l'Est (Soudan, Ethiopie, Kenya, Ouganda, Somalie) (figure 1).

Figure 1. Répartition géographique de la leishmaniose viscérale
(d'après Aronson et al. Am J Trop Med Hyg 2017 ;96 :24-45)



La leishmaniose tégumentaire s'observe sur 4 continents. Dans l'Ancien Monde, *L. major* est l'espèce la plus répandue (Maghreb, Sahel, Moyen-Orient, Asie centrale) (figure 2A).

Figure 2. Répartition géographique de la leishmaniose cutanée
(d'après Aronson et al. Am J Trop Med Hyg 2017 ;96 :24-45)



L. tropica est répartie en nombreux petits foyers du quart Nord-Est du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient. Le nombre de cas est très élevé. *L. aethiopica* ne circule qu'en Afrique de l'Est (figure 2A).

En Amérique latine, *L. braziliensis* est l'espèce la plus répandue. *L. guyanensis* prédomine dans le nord du bassin amazonien, *L. panamensis* au Panama et au Nord-Ouest de l'Amérique du Sud, *L. mexicana* au Yucatan et au Bélize (figure 2B).

1.2. Transmission

Les leishmanies sont des protistes infectant les macrophages de mammifères au sein desquels ils se multiplient sous forme amastigote (petits, arrondis et immobiles). La forme promastigote, flagellée et mobile est vue en culture et chez l'insecte vecteur (phlébotome : photo 1). La transmission non vectorielle est très rare : transfusion, passage trans-placentaire, accident de laboratoire, partage de seringue chez les usagers de drogues intraveineuses, transplantation d'organe. *L. tropica* et *L. donovani* ont l'être humain pour réservoir quasi exclusif. Le chien est le réservoir majeur de *L. infantum*, espèce responsable de la leishmaniose viscérale et tégumentaire sur le pourtour méditerranéen. La diversité de réservoirs des espèces dermotropes est grande mais sans impact clinique direct (voir le chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »).

Photo 1. Phlébotome

1.3. Agents

Plus de 15 espèces de leishmanies identifiables par des méthodes moléculaires peuvent infecter l'homme avec trois tropismes cliniques dominants : viscéral, cutané et muqueux.

1.4. Terrain

En situation endémique stable, les enfants sont plus souvent touchés ; en situation épidémique toutes les classes d'âge sont concernées. Environ un quart des patients infectés par *L. infantum* en Europe du Sud sont co-infectés par le VIH. Le pays le plus durement touché par la co-infection *L. donovani*-VIH est l'Ethiopie. En Inde, la co-infection progresse mais reste minoritaire. La co-infection par des espèces de leishmanies dermotropes (leishmaniose cutanée) et le VIH reste relativement limitée (Afrique de l'Ouest et Centrale, Amérique latine).

1.5. Morbidité. Mortalité. Séquelles

La prévalence mondiale dépasse 10 millions de cas. Il y a 1,5-2 millions nouveaux cas annuels, dont une forte proportion d'enfants. La mortalité mondiale annuelle est de 70 000, soit la deuxième cause de mortalité d'origine parasitaire après le paludisme. Le poids est de 2,4 millions d'AVCI (Années de Vie Corrigées de l'Incapacité). Hormis les rares formes chroniques de l'immunodéprimé et l'évolution vers la leishmaniose cutanée post-kala-azar, la leishmaniose viscérale traitée guérit généralement sans séquelles. La leishmaniose cutanée laisse des cicatrices atrophiques et souvent dyschromiques sur peau pigmentée. Les mutilations résiduelles de la leishmaniose muqueuse peuvent être très sévères mais sont devenues rares.

2. Physiopathologie

La cellule hôte des leishmanies est presque exclusivement le macrophage, ce qui explique la prédominance des signes spléniques, hépatiques et médullaires au cours de la leishmaniose viscérale. En Amérique latine, le mécanisme de diffusion aux muqueuses est très probablement métastatique. L'influence de l'espèce de leishmanie infectante sur le tropisme cutané, viscéral ou muqueux est importante. *L. donovani* et *L. infantum/chagasi* rendent compte de la majorité des cas de leishmaniose viscérale, *L. braziliensis* et *L. infantum* de la majorité des cas de leishmaniose muqueuse, *L. aethiopica* et *L. amazonensis* de l'extrême majorité des cas de leishmaniose cutanée diffuse. Enfin, seule *L. donovani* est impliquée dans la leishmaniose cutanée post kala-azar. L'association entre espèce infectante et forme clinique souffre toutefois de nombreuses exceptions. *L. infantum* peut par exemple donner des formes viscérales, cutanées ou muqueuses.

Infection à parasite intracellulaire, la leishmaniose est plus souvent symptomatique en cas de déficit de l'immunité à médiation cellulaire. En zone endémique, les porteurs asymptomatiques sont beaucoup plus nombreux que les patients. Au cours de la leishmaniose viscérale active et de la leishmaniose cutanée diffuse, il y a une anergie cellulaire spécifique des antigènes de leishmanies.

3. Clinique

3.1. Leishmaniose viscérale

Les atteintes viscérales peuvent être ganglionnaires pures, fébriles avec hépato-splénomégalie et pancytopénie, ou « viscérotropes » pauci-symptomatiques. L'incubation dure habituellement quelques mois mais peut se prolonger plusieurs années, la maladie se manifestant à l'occasion d'une immunodépression iatrogène ou virale. Le tableau typique associe fièvre, splénomégalie parfois majeure (photo 2), hépatomégalie, et pancytopénie. Cette forme complète est présente chez 70-90 % des patients immunocompétents et 50 % des patients immunodéprimés. L'anémie peut secondairement devenir très profonde. Il y a un syndrome inflammatoire biologique. L'anémie est normochrome, normocytaire, arégénérative. La moelle osseuse est souvent le siège d'une dysérythropoièse. L'hypergammaglobulinémie polyclonale explique sans doute la présence fréquente d'anticorps anti-nucléaires, de facteur rhumatoïde, de cryoglobuline ou de complexes immuns circulants. Le décès est presque toujours lié à une surinfection bactérienne digestive ou pulmonaire - sans doute favorisée par la granulopénie - ou à une hémorragie digestive. Les faibles charges parasitaires persistant après guérison ou infection asymptomatique expliquent les rechutes et la leishmaniose viscérale de l'immunodéprimé ayant séjourné en zone d'endémie parfois plusieurs décennies auparavant.

Photo 2. Leishmaniose viscérale : volumineuse splénomégalie (OMS)

3.2. Leishmaniose cutanée localisée

Les lésions, en général à limites nettes, peuvent être nodulaires pures, ulcérées bourgeonnantes (photo 3), papuleuses ou en plaque croûteuse sèche (photo 4), voire érythémato-squameuses. La colonisation bactérienne peut rendre l'ulcération purulente. La surinfection patente se marque par un érythème péri-lésionnel œdémateux et douloureux. L'infiltration ferme des lésions est quasi constante. L'évolution est subaiguë. Une lésion atteignant sa taille maximale en moins de 8 jours n'est probablement pas une leishmaniose cutanée.

Photo 3. Lésion ulcérée typique due à *L. major*. Algérie

Photo 4. Lésion croûteuse sèche de la face due à *L. infantum*. France

3.3. Leishmaniose muqueuse

Complication peu fréquente (< 10 %) d'une leishmaniose cutanée à *L. braziliensis*, plus rarement *L. panamensis* ou *L. guyanensis*, exceptionnellement à *L. amazonensis, L. infantum* (photo 5) ou *L. donovani*, la leishmaniose muqueuse survient quelques semaines à plusieurs années après l'atteinte cutanée. Environ 15 % des patients ont simultanément une atteinte cutanée ; presque tous ont une cicatrice compatible avec une lésion de leishmaniose cutanée préalable. La localisation nasale est quasi constante mais l'atteinte peut s'étendre au pharynx, palais, larynx et lèvre supérieure. La lésion initiale est typiquement septale antérieure, infiltrée, souvent ulcérée, d'aspect granuleux (photo 6). L'évolution est chronique et peut générer des mutilations faciales. Les atteintes œsophagiennes ou laryngées peuvent entraîner des troubles respiratoires ou nutritionnels graves (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).

Photo 5. Infiltration et ulcération amygdalienne. Leishmaniose muqueuse à *L. infantum*. France

Photo 6. Lésion infiltrée et croûteuse du septum antérieur. Leishmaniose cutanéo-muqueuse à *L. braziliensis*. Bolivie

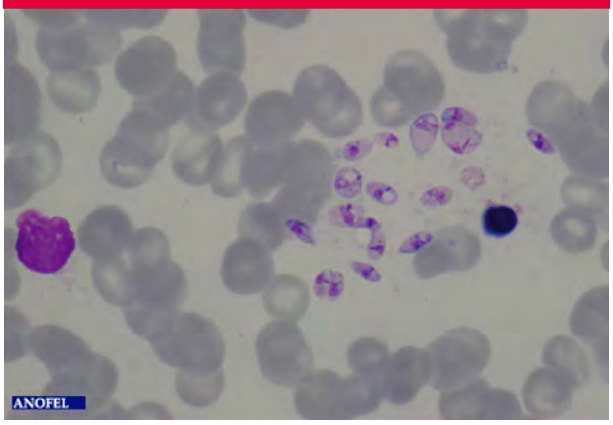
4. Diagnostic

Quel que soit le prélèvement, l'examen direct repose sur l'examen cytologique d'un frottis fixé au méthanol, coloré au Giemsa (ou équivalent). Les amastigotes sont ovalaires, ont un noyau, une membrane plasmique et un kinétoplaste intensément coloré. La culture et l'amplification génique (PCR) sont plus sensibles que l'examen direct.

4.1. Leishmaniose viscérale

Sur le terrain, la démarche est guidée par un algorithme reposant sur une étape sérologique initiale. La suspicion clinique repose sur l'association splénomégalie - fièvre (> 15 jours) (photo 2). Un examen sérologique est réalisé par des test simples (DAT ou bandelette rK39) dont la sensibilité est meilleure en Inde qu'au Soudan. En cas de positivité, un traitement est instauré. En cas de négativité, une confirmation parasitologique est nécessaire. Contrairement à la ponction splénique, la ponction médullaire est sans risque hémorragique mais entraîne une douleur plus importante et nécessite un matériel plus coûteux souvent indisponible. En milieu hospitalier, si le tableau n'impose pas la réalisation urgente d'un myélogramme (photo 7), on peut commencer par chercher le parasite dans le sang. Les leucocytes hébergeant les amastigotes (monocytes essentiellement) sont concentrés par centrifugation sur gradient. A partir du culot, sont réalisés un examen direct, une mise en culture (milieu de Schneider, ou RPMI supplémenté en sérum de veau fœtal décomplémenté, ou milieu NNN) et une PCR quantitative en temps réel. Du fait de l'amélioration de la sensibilité de la PCR sur le sang, le recours à un prélèvement tissulaire (moelle, rate, foie) est moins souvent nécessaire. La sérologie par méthode conventionnelle (méthode immuno-enzymatique (ELISA), Immunofluorescence indirecte, Immuno-empreinte), très sensible chez l'immunocompétent, a une excellente valeur prédictive négative. S'il n'y a eu qu'un séjour unique et court en zone d'endémie, la positivité est très en faveur d'une infection active.

Photo 7. Formes amastigotes de *Leishmania* sp. au frottis de moelle
(L. Preney. Parasitologie-mycologie. CHU de Rennes)



4.2. Leishmaniose tégumentaire

Il repose essentiellement sur la recherche du parasite dans une lésion récente dans de bonnes conditions d'asepsie. La démarche est identique face à une atteinte cutanée ou une atteinte muqueuse, mais la sensibilité est moindre et la contamination des cultures plus fréquente lors d'un prélèvement muqueux. L'anesthésie locale réduit l'inconfort du prélèvement pour le patient et permet de réaliser un frottis dermique de meilleure qualité. L'ablation de la croûte est suivie d'un grattage du fond et des bords de l'ulcération avec un bistouri à lame courbe. Sauf aux extrémités où elle est contre-indiquée, l'utilisation de xylocaïne adrénalinée permet d'obtenir un produit de raclage exsangue plus facile à lire au microscope. Lorsqu'elles sont possibles, la mise en culture et la PCR augmentent la sensibilité et permettent l'identification de l'espèce infectante. Le prélèvement à l'aiguille fine est peu vulnérant et permet le transport de l'échantillon en système fermé. La biopsie cutanée au bistouri cylindrique de 2 à 4 mm de diamètre fournit un matériel abondant et permet la recherche d'autres microorganismes en culture (mycobactéries, champignons, bactéries rares) ainsi qu'une analyse anatomopathologique permettant d'écarter les diagnostics différentiels non infectieux. Face à une suspicion forte de leishmaniose cutanée, on peut se contenter de frottis et de ponctions à l'aiguille. En cas de négativité de cette première série d'examen ou de suspicion d'emblée faible (aspect clinique peu évocateur, exposition au risque douteuse), la biopsie se justifie dés la première consultation. La sérologie n'est que rarement utilisée pour le diagnostic positif des formes tégumentaires.

5. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Les recommandations thérapeutiques internationales (OMS) et nationales ont été mises à jour en 2011 (tableau 1). Les indications dépendent de la forme clinique du terrain (immunodépression) et de l'espèce infectante. Les caractéristiques des principaux médicaments anti-leishmaniens sont présentées au tableau 2.

Tableau 1. Indications thérapeutiques dans la leishmaniose viscérale (OMS 2010)

Terrain	Espèce	Région	Traitements de 1re ligne
Patient Immuno-compétent	***L. donovani***	Afrique de l'Est	Antimoine pentavalent 20 mg SbV/kg/j x 17 jours(1) + paromomycine 11 mg base (soit 15 mg)/kg/j x 17 jours
			Amphotéricine B liposomale 30 mg/kg en 6-10 perfusions
			Antimoine pentavalent 20 mg SbV/kg/j x 30 jours
			Amphotéricine B déoxycholate 0,75-1 mg/kg/j x 15-20 jours
			Miltéfosine orale 150 mg/j x 28 jours
		Asie	Amphotéricine B liposomale 10 mg/kg en 1-3 perfusions
			Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg dose unique + miltéfosine orale 150 mg/j x 7 j
			Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg dose unique + paromomycine 11 mg/kg/j x 10 j
			Paromomycine 11 mg/kg/j x 10 j + miltéfosine orale 150 mg/j x 10 j
			Amphotéricine B déoxycholate 0,75-1 mg/kg/j x 15-20 jours
			Miltéfosine orale 150 mg/j x 28 jours
			Paromomycine 11 mg/kg/j x 21 j
			Antimoine pentavalent 20 mg SbV/kg/j x 30 jours(2)
	L. infantum	Europe du Sud Afrique Asie Amériques	Antimoine pentavalent 20 mg SbV/kg/j x 28 jours
			Amphotéricine B liposomale 18-21 mg/kg en 2-6 perfusions
			Amphotéricine B déoxycholate 0,75-1 mg/kg/j x 30 jours
Patient immuno-déprimé			Amphotéricine B liposomale 30-40 mg/kg en 4-10 perfusions
			Amphotéricine B déoxycholate 1 mg/kg/j x 30 jours

SbV = symbole chimique de l'antimoine pentavalent, cette expression des posologies permettant d'extrapoler les posologies d'un produit à l'autre.

(1) Glucantime®, Pentostam® et génériques
(2) Sauf au Bihar (Inde)

Tableau 2. Caractéristiques des anti-leishmaniens majeurs

Dénomination commune internationale	Spécialités	Indications de 1re intention	Schéma de référence	Ordre de grandeur du coût unitaire et coût direct d'une cure en zone endémique[1]
Antimoniate de méglumine	Glucantime®	LV immunocompétent LC à *L. braziliensis* ou *L. panamensis*	20 mg SbV/kg/j x 28-30 jours IM ou IV lente[2]	1,2 $US/ampoule 80-100 $US/cure
		LC à *L. major*, *L. tropica*, *L. infantum*	IL + cryothérapie 1 séance/semaine x 5	5-10 $US par cure + coût et logistique de la cryothérapie
Stibogluconate de sodium	Pentostam® Générique Albert David	LV immunocompétent LC à *L. braziliensis* ou *L. panamensis*	20 mg SbV/kg/j x 28 jours IM ou IV lente	
		LC à L. major, *L. tropica*, *L. infantum*	IL + cryothérapie	
Amphotéricine B déoxycholate	Fungizone®	LV immunocompétent LM à *L. braziliensis*	0,5-1 mg/kg/1j sur 2 x 15-30 jours IV lente	60 $US/cure
Amphotéricine B liposomale	AmBisome®	LV immunocompétent LV immunodéprimé LM à *L. braziliensis*	6-40 mg/kg cumulés IV lente	20 $US/flacon 50 mg 120-720 $US/cure[3]
Paromomycine (aminosidine sulfate)		LV immunocompétent (AMM en Inde)	11 mg de base/kg x 21 jours IM	10 $US par cure
Miltéfosine	Impavido®	LV immunocompétent (AMM en Inde, UE et Amérique latine) LM à *L. braziliensis*	2,5 mg/kg/j x 28 jours	125 $US/cure
Pentamidine	Pentacarinat®	Prophylaxie secondaire LV sur VIH LC à *L. guyanensis* LC à *L. panamensis*	4 mg/kg x 3 en 5 jours IM ou IV lente	Mise à disposition gratuite à l'OMS pour PED

SbV = symbole chimique de l'antimoine pentavalent, cette expression des posologie permettant d'extrapoler les posologies d'un produit à l'autre ; IL : Injection intralésionnelle ; LV : leishmaniose viscérale ; LC : leishmaniose cutanée ; LM : Leishmaniose muqueuse

(1) Estimation pour le traitement d'un adulte de 50 kg sur la base des données de coût fournies par l'OMS en 2007. Seules les dépenses liées à l'achat du médicament - et non les coûts d'hospitalisation - sont prises ici en considération
(2) Les péruviens utilisent ces produits par voie intraveineuse directe (injection sur 3 minutes) depuis plusieurs décennies sans que des effets toxiques immédiats aient été signalés
(3) 120 dollars US pour une dose unique de 6 mg/kg (dose minimale pour une leishmaniose viscérale à *L. donovani*) à 720 dollars US pour une leishmaniose viscérale à *L. infantum* chez un immunodéprimé (40 mg/kg), en passant par 360 dollars US pour une cure de 18 mg/kg (dose cumulée recommandée pour une leishmaniose viscérale à *L. infantum* de l'immunocompétent)

Tableau 3. Indications thérapeutiques dans la leishmaniose tégumentaire

Région	Espèce	Traitement local	Traitement systémique
Ancien Monde		Lésions < 5 cm Moins de 5 lésions Pas d'immunodépression Site compatible avec méthode	Critères de traitement local absents OU Echec du traitement local
	L. major	- Abstention : soins locaux sans traitement antileishmanien - Paromomycine crème 1 fois/jour x 20 jours (A) - Cryothérapie (azote liquide - 195 °C) + antimoine intralésionnel 1-5 mL pur par séance tous les 3-7 jours (1-5 séances) (A) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (A) - Cryothérapie seule OU antimoine intralésionnel seul (D)	- Fluconazole oral (A), 200 mg par jour x 42 jours - Antimoine pentavalent IM IV plus pentoxyfilline orale (A) 20 mg SbV+/kg/jour 400 mg 3 fois/jour x 10-20 jour - Antimoine pentavalent IM IV 20 mg SbV+/kg/jour IM ou IV x 10-20 jours (D)
	L. tropica *L. infantum** *L. aethiopica**	- Cryothérapie (azote liquide - 195 °C) + antimoine intralésionnel (cf ci-dessus) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (A) - Antimoine intralésionnel seul (B) - Cryothérapie seule (C) - Paromomycine crème 1 fois/jour x 20 jours (D) * Faute de données très solides sur *L. infantum* et *L. aethiopica*, les recommandations sont formulées par analogie avec les résultats obtenus sur les autres espèces	- Antimoine pentavalent IM IV 20 mg SbV+/kg/jour x 10-20 j (D) - Antimoine pentavalent IM IV plus allopurinol oral 20 mg/kg/jour x 30 j, en cas de leishmaniose cutanée recidivant à *L. tropica* (C) - Antimoine pentavalent IM IV plus paromomycine IV, 15 mg (11 mg base)/kg/jour IM ou IV x 60 j en cas de leishmaniose cutanée diffuse (C)
	L. mexicana	- Abstention : soins locaux - Paromomycine crème (B) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (A) - Antimoine intralésionnel seul (B)	- Kétoconazole oral 600 mg/jour x 28 j (B) - Miltéfosine orale 2,5 mg/kg/jour x 28 j (B)
Nouveau Monde	*L. guyanensis* *L. panamensis*	- Paromomycine crème (C) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (C) - Antimoine intralésionnel seul (C)	- Iséthionate de pentamidine 4 mg/kg x 3 en 5 jours IVL (C) - Miltéfosine orale (ATU) 2,5 mg/kg/jour x 28 j (B) - Antimoine pentavalent IM IV 20 mg SbV+/kg/jour x 20 j (C)
	L. braziliensis	- Paromomycine crème (C) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (C) - Antimoine intralésionnel seul (C)	- Antimoine pentavalent IM IV 20 mg SbV+/kg/jour x 20 j (A) - Amphotéricine B déoxych. 0,7 mg/kg/jour x, IV, 25-30 doses jour (C) - Amphotéricine B liposomale 20-40 mg/kg, dose cumulée en 4-10 perfusions (C)
	Autres espèces		Antimoine pentavalent

SbV = symbole chimique de l'antimoine pentavalent, cette expression des posologies permettant d'extrapoler les posologies d'un produit à l'autre.

Niveau des recommandations :
(A) Preuve d'efficacité obtenue à partir d'au moins un essai contrôlé randomisé convenablement dessiné
(B) Preuve d'efficacité obtenue à partir d'un essai essai contrôlé convenablement dessiné mais non randomisé
(C) Avis d'autorités respectées, reposant sur l'expérience clinique, sur des études descriptives ou sur des rapports de comités d'experts
(D) Avis d'expert en l'absence d'études concordantes on concluantes

5.1. Leishmaniose viscérale

Dans le cadre de la LV à *L. donovani,* le choix thérapeutique tient aussi compte de la région (tableau 1). Les dérivés de l'antimoine sont désormais inefficaces dans la région du Bihar (Inde) mais restent efficaces ailleurs. L'amphotéricine B (liposomale ou non) et la paromomycine doivent être utilisées à des doses plus élevées en Afrique de l'Est qu'en Inde. L'amphotéricine B liposomale a le meilleur rapport bénéfice-risque. Malgré des réductions récentes importantes en zone d'endémie, son coût (en général plusieurs centaines d'euros) en limite l'usage. Dans les foyers à *L. donovani*, les co-administrations d'anti-leishmaniens majeurs sont validées. Les options possibles sont nombreuses et leur hiérarchie sera sans doute clarifiée dans les années à venir. Le suivi est clinique et biologique simple. Hors essai thérapeutique, le suivi parasitologique est inutile. La distribution par le secteur privé favorise la prise de traitements incomplets et l'émergence de résistance. Faute d'autorisation de mise sur le marché, des médicaments majeurs sont indisponibles dans plusieurs pays endémiques.

5.2. Leishmaniose cutanée

L'enjeu de la leishmaniose cutanée est esthétique. Le degré d'inconfort dû à une ou plusieurs lésions suintantes et/ou inesthétiques et l'impact de cicatrices atrophiques avec perte des annexes dépendent du terrain et de la topographie lésionnelle. Le traitement par voie générale de toute leishmaniose cutanée du Nouveau Monde a été recommandé mais des données récentes suggèrent qu'une stratégie différente pourrait être envisagée (tableau 3). Une exérèse chirurgicale excessive, le risque d'effets indésirables graves sous dérivés pentavalents de l'antimoine ou pentamidine systémiques, administrés à doses excessives ou sans suivi adapté, constituent souvent le risque majeur encouru par les patients atteints de leishmaniose cutanée. Il n'existe pas encore de traitement facile à administrer, efficace dans la majorité des situations et largement disponible (tableau 3). La démarche générale consiste donc à privilégier autant que possible un traitement local peu toxique et à n'administrer un traitement systémique que lorsque le tableau clinique est incompatible avec un traitement local ou lorsque le traitement local a échoué.

5.3. Leishmaniose muqueuse

Le traitement repose sur l'antimoine pentavalent, l'amphotéricine B liposomale ou conventionnelle, ou la miltéfosine orale (tableau 3).

6. Prévention

Aucun vaccin efficace n'est actuellement disponible. L'utilisation de vêtements imprégnés de perméthrine est efficace. Les répulsifs à base de diéthyloluamide (DEET) sont d'efficacité sous-optimale. Des mesures collectives comme l'épandage d'insecticides, l'élimination d'un réservoir synanthropique (vivant à proximité et bénéficiant de l'habitation humaine), la déforestation péridomiciliaire ont montré leur efficacité mais ne sont pas pérennes.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis

http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/cnrl2.htm

Migrations larvaires et impasses parasitaires

Certaines zoonoses helminthiques représentent une situation dans laquelle l'homme est un hôte accidentel qui héberge les stades larvaires d'un parasite donné. Ces helminthoses sont des impasses parasitaires épidémiologiques. L'homme joue alors le rôle d'un hôte intermédiaire ou paraténique (hôte chez lequel le parasite reste à l'état dormant, sans obligation de réaliser le cycle parasitaire, en attendant d'être ingéré par l'hôte définitif) fonctionnel mais en l'absence de prédateur, la larve de l'helminthe concerné n'a aucune destinée évolutive.

Plusieurs éléments caractérisent ces parasitoses :
- l'infestation le plus souvent par ingestion d'œufs embryonnés ou de larves ;
- des formes graves assez fréquentes dues à la migration ou au développement tissulaire des larves dans des organes nobles (foie, système nerveux central) ;
- des difficultés diagnostiques, en raison de localisations exclusivement tissulaires et de l'absence d'émission de propagules (formes assurant la dissémination du parasite) dont la découverte microscopique est à la base d'un diagnostic sinon aisé ou tout au moins incontestable ;
- la faible efficacité des traitements antihelminthiques (voir le chapitre « Antiparasitaires »).

Ces points rendent nécessaire une bonne connaissance de l'épidémiologie et de la clinique des affections en cause afin d'en faire plus aisément le diagnostic et aussi d'en assurer la prévention par la délivrance de conseils prophylactiques pertinents.

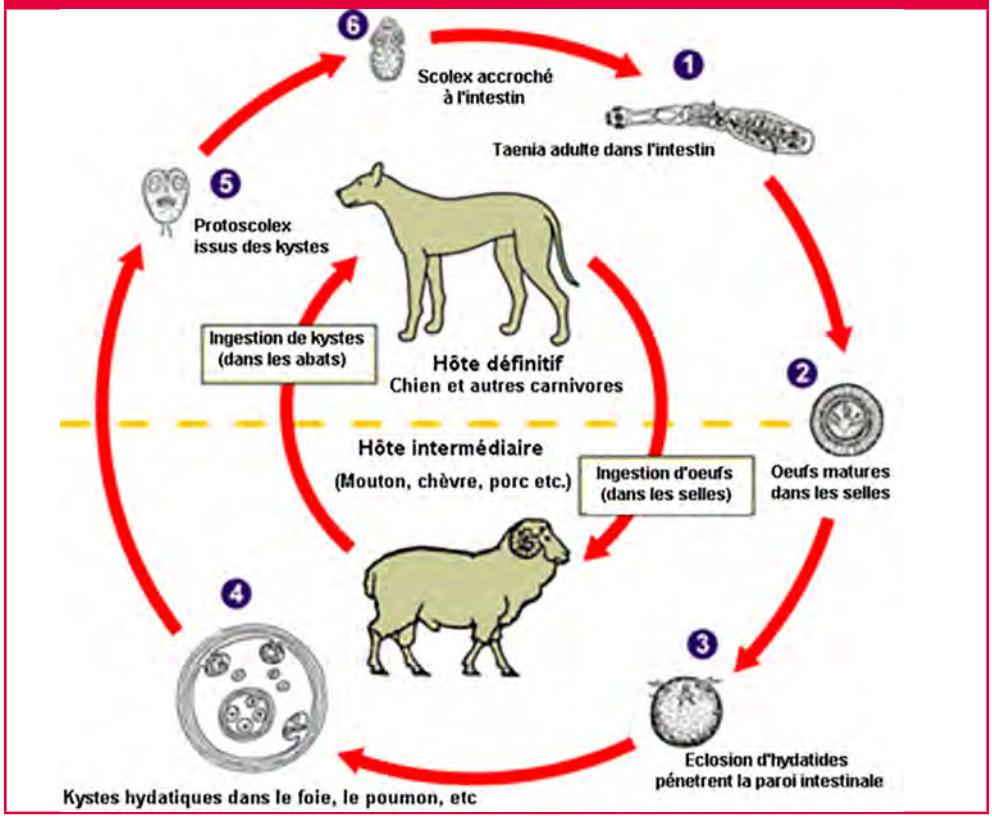
1. Hydatidose

1.1. Épidémiologie

L'hydatidose humaine est une cestodose provoquée par la forme larvaire d'un petit ténia des canidés : *Echinococcus granulosus*. Le cycle habituel est domestique avec le chien comme hôte définitif et le mouton comme hôte intermédiaire. D'autres carnivores peuvent héberger le parasite adulte : chacals, hyènes, lycaons, lions, d'autres herbivores que le mouton peuvent constituer l'hôte intermédiaire : chèvres, bovins, dromadaires, antilopes, suidés, équidés et cervidés. Les œufs embryonnés (embryophores) sont dispersés dans le milieu extérieur avec les fèces du chien. Après ingestion par l'hôte intermédiaire, ils éclosent au niveau gastrique. Les larves traversent la paroi digestive, gagnent le système porte, le foie et parfois le poumon via les veines sus-hépatiques. Plus rarement, par embolisation dans la circulation générale, n'importe quel organe peut être atteint. Une fois dans le viscère, la larve se transforme en kyste et peut évoluer sur plusieurs années. Le cycle est bouclé lorsque le chien dévore les viscères des moutons parasités. L'homme s'insère dans le cycle parasitaire de façon accidentelle en ingérant des embryophores après contact direct avec le chien, plus rarement indirectement à partir d'aliments ou d'eau contaminés (figure 1). Chez l'homme, 60-70 % des kystes sont hépatiques, multiples dans 30 % des cas, parfois associés à d'autres localisations, en particulier pulmonaires (≈ 10 %). Dans 15 à 20 % des cas, l'hydatidose peut être pulmonaire tandis que les autres localisations représentent près de 10 % des infections ; sont principalement concernés les os, la rate, les reins et le cerveau.

L'hydatidose est une anthropozoonose que l'on retrouve sporadiquement un peu partout sur la planète mais qui pose de réels problèmes de santé publique dans les pays d'élevage ovin. Les grandes zones endémiques sont le pourtour méditerranéen, en particulier le Maghreb, l'Afrique de l'Est (Kenya, Tanzanie, Soudan, Ethiopie, Ouganda), l'Amérique du Sud (Argentine, Uruguay), l'Asie Centrale et la Chine. Dans ces régions, les prévalences varient de 1 à 4 % chez l'homme. L'Australie et la Nouvelle Zélande ont été des zones de haute prévalence mais des mesures sanitaires strictes ont permis de réduire considérablement l'impact de cette parasitose.

Figure 1. Cycle parasitaire de l'hydatidose (d'après CDC)



1.2. Physiopathologie

Le kyste hydatique (KH) est une structure complexe de croissance et d'évolution très lente. Très rapidement après son arrivée dans son organe cible, la larve va développer une membrane lamellaire tapissée sur sa face interne d'une membrane germinative, ces membranes vont croître très progressivement de façon concentrique pour former le kyste. Ce dernier va se remplir de liquide et de vésicules filles qui vont s'individualiser à partir de la membrane germinative (photo 1). Par ailleurs, autour de la larve hydatide se forme l'adventice, réaction fibro-sclé-reuse de l'hôte qui isole le parasite, réduisant considérablement les interactions avec le système immunitaire de l'hôte et la diffusion des antiparasitaires. Cette organisation tissulaire explique pourquoi l'hydatidose est le plus souvent asymptomatique. Le kyste va croître pendant plusieurs années pour atteindre un diamètre plus ou moins important pouvant aller jusqu' à 20-25 cm de diamètre. Dans un second temps, il va involuer et se calcifier.

Photo 1. Kyste hydatique ouvert avec des vésicules filles
(A. Delage, Parasitologie Mycologie, CHU Nîmes)

1.3. Clinique

L'hydatidose est asymptomatique dans près de 60 % des cas, les signes cliniques étant le plus souvent liés à des complications.

1.3.1. Hydatidose hépatique

En l'absence de complication et si le kyste est volumineux, une sensation de pesanteur ou une douleur de l'hypochondre droit peuvent être perçus. L'examen clinique peut alors mettre en évidence une hépatomégalie indolore à la palpation, isolée, à surface lisse le plus souvent. En dehors de cette situation, somme toute très rare, l'hydatidose se révèle par ses complications :

- fissuration et/ou rupture du kyste : elle peut être favorisée par un traumatisme, et peut se produire dans le péritoine, la plèvre ou les voies biliaires. Cette fissuration et/ou rupture vont provoquer un contact brutal entre les allergènes parasitaires et le système immunitaire de l'hôte se traduisant souvent par une réaction allergique clinique (urticaire, prurit, toux sèche, choc anaphylactique) et biologique (hyperéosinophilie sanguine et augmentation des IgE totales). L'autre conséquence d'une rupture est la dissémination de l'infection, avec une échinococcose secondaire péritonéale ou pleuro-pulmonaire. La fistule kysto-biliaire, mode de rupture le plus fréquemment observé, provoque souvent une symptomatologie d'angiocholite ;
- surinfection : comme toute néoformation, le KH peut être infecté, généralement par des bactéries gram négatif. Cette surinfection débouche sur un abcès hépatique (fièvre, douleur de l'hypochondre droit, syndrome inflammatoire). Le diagnostic différentiel est l'abcès bactérien primitif ou l'abcès amibien ;
- compression : la croissance progressive d'un KH peut provoquer la compression des voies biliaires (ictère), des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ou du tronc porte (hypertension portale).

1.3.2. Autres localisations fréquentes

- Poumon : atteinte souvent latente mais les complications apparaissent plus précocement que dans le cas de l'hydatidose hépatique. Un kyste du poumon est fragile, car son adventice est réduit et il est soumis à d'importantes contraintes mécaniques. La rupture se fait souvent dans les bronches, provoquant une vomique de liquide clair et de membranes (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).
- Os : les localisations les plus fréquentes sont le rachis, le bassin et les os du crâne. Des fractures spontanées sont possibles. L'atteinte rachidienne peut se compliquer d'une compression médullaire faisant toute la gravité de cette localisation.
- Rate et reins : localisations fréquentes car ces organes sont abondamment vascularisés. Ces kystes sont souvent indolents, révélés par une splénomégalie.
- Cerveau : cette localisation peut engendrer un syndrome tumoral avec hypertension intracrânienne.

1.4. Diagnostic

Le diagnostic d'hydatidose est le plus souvent évoqué devant la découverte fortuite d'un kyste hépatique ou pulmonaire lors d'une échographie abdominale ou d'une radiographie thoracique. Plus rarement, ce diagnostic est suspecté lorsque survient une complication pour laquelle les examens complémentaires montrent une néoformation kystique. Des signes cliniques et biologiques d'allergie sont parfois retrouvés, surtout en cas de fissure ou de rupture du kyste.

Le diagnostic de l'hydatidose repose sur l'association d'arguments épidémiologiques, radiologiques et sérologiques.

L'organisation interne et la structure du kyste définies par l'échographie ou la tomodensitométrie (TDM) donnent des arguments décisifs pour le diagnostic positif d'hydatidose kystique et sont d'une aide déterminante pour le choix de la stratégie thérapeutique (photo 2).

Les tests sérologiques de dépistage : immunofluorescence indirecte, hémagglutination passive et méthode immuno-enzymatique (ELISA) sont sensibles mais peuvent donner des résultats faussement positifs en cas de co-infection avec une autre helminthose (ascaridiose, filarioses, oxyurose, strongyloïdose [anguillulose] ou téniasis) dont la prévalence est forte en zone intertropicale. Une confirmation par un test spécifique (Western blot) est donc légalement obligatoire. Quelles que soient les techniques utilisées, près de 10 % des kystes sont sérologiquement muets, surtout ceux involués, calcifiés et < à 5 cm de diamètre. La sérologie a une sensibilité bien moindre pour les localisations autres qu'hépatiques, de l'ordre de 65 % et 30 % pour les localisations pulmonaires et osseuses, respectivement.

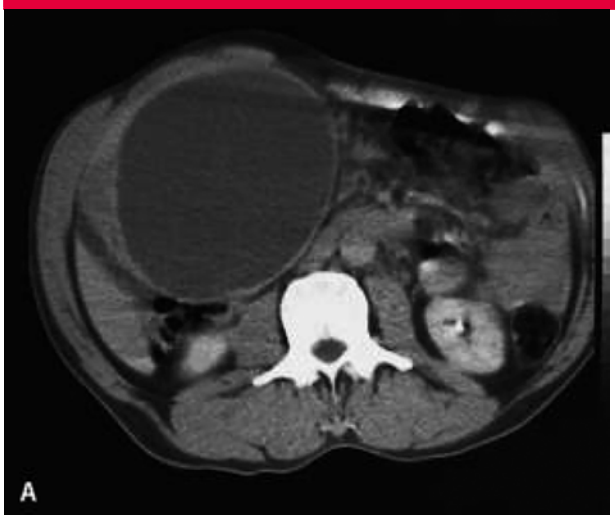
Le diagnostic de certitude sera fait par l'analyse microscopique du liquide contenu dans le kyste (prélèvement fait uniquement dans le cadre d'un geste thérapeutique) ou l'analyse de la pièce d'exérèse mettant en évidence les éléments caractéristiques que sont les crochets ou les protoscolex.

Devant une suspicion de KH, il est formellement déconseillé de réaliser une ponction diagnostique, qui risque de provoquer la rupture du kyste, ou tout au moins de disséminer l'hydatidose sur le trajet de la ponction.

1.5. Traitement

La stratégie thérapeutique de l'hydatidose va dépendre du stade évolutif des kystes (photo 2), de leur taille, de leur nombre et de leur localisation.

Photo 2. Hydatidose hépatique - tomodensitométrie
(Dr Ben Cheikh et Dr Gharbi, Tunis, Tunisie)



A - Kyste actif uni-vésiculaire

B - Kyste actif multi-vésiculaire ou cloisonné

C - Kyste ancien calcifié

Site de radiodiagnostic de l'US Army (http://tmcr.usuhs.mil/tmcr/chapter3/imaging2.htm)

Les KH hépatiques compliqués (fissuration, rupture, surinfection, compression), mal situés (sous-capsulaires, à proximité de vaisseaux ou de voies biliaires) ainsi que les kystes multicloisonnés doivent être opérés, de même que tout KH non hépatique.

Les kystes hépatiques non cloisonnés d'un diamètre > 5 cm doivent bénéficier d'un traitement par PAIR (Ponction, Aspiration, Injection, Ré-aspiration). La technique est la suivante : ponction du KH sous contrôle échographique ou

tomodensitométrique, aspiration du liquide hydatique, injection d'un scolicide (chlorure de sodium hypertonique à 20 % ou alcool à 95 %), ré-aspiration du scolicide et des débris intra-kystiques.

Il est recommandé d'encadrer le geste chirurgical ou la PAIR par un traitement par l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg par jour en deux prises. Ce traitement sera débuté une semaine avant l'intervention et poursuivi 3 semaines après.

Les kystes inopérables et ceux, viables, < à 5 cm de diamètre, seront traités par l'albendazole (15 mg/kg par jour en deux prises pendant les repas) sur une durée de 3 à 6 mois, voire plus en fonction de l'évolution (pas de consensus). Une vérification de l'hémogramme et de l'enzymologie hépatique devra être réalisée deux fois par mois pour vérifier l'absence de leucopénie ou de cytolyse hépatique, effets secondaires reconnus de l'albendazole.

A l'inverse, les kystes dits « inactifs », calcifiés, ne doivent pas être traités mais simplement surveillés (échographie).

L'efficacité du traitement médical de l'hydatidose sera évaluée par échographie et par sérologie.

1.6. Prévention

Les mesures de prophylaxie s'adresseront au trio homme/chien/mouton sachant que les cycles sauvages sont en pratique hors de portée des mesures de prévention. La lutte contre l'hydatidose passe par la suppression de l'accès des chiens aux viscères de moutons (abattoirs et animaux morts en élevage extensif) et par leur vermifugation régulière. Il faut aussi éviter la promiscuité avec les chiens, surtout pour les enfants, bien se laver les mains avant les repas et nettoyer soigneusement fruits et légumes avant leur consommation. Ces actions concernant la santé humaine, la santé animale et l'environnement font que l'hydatidose est un modèle d'intervention intégrée relevant de l'initiative Une Seule Santé (One health) en vue de son élimination (voir le chapitre « Une seule santé (One health) »).

2. Cysticercose

2.1. Épidémiologie

La cysticercose est une cestodose provoquée par la forme larvaire (cysticerque) de *Taenia solium*. Dans le téniasis provoqué par cette espèce de cestode, l'homme est l'hôte définitif obligatoire. Il héberge la forme adulte du ver après avoir été contaminé en mangeant de la viande de porc peu ou pas cuite. Les suidés sont alors les hôtes intermédiaires et présentent des cysticerques dans leurs tissus. Dans le cas de la cysticercose, l'homme, infecté par la forme larvaire de *T. solium*, est donc un hôte intermédiaire accidentel.

L'homme se contamine par l'ingestion d'aliments ou d'eau souillés (péril fécal) par les œufs – ou embryophores – de *T. solium*, disséminés dans la nature par un autre humain porteur du ver adulte. La contamination peut être aussi le fait d'une auto-infection liée à une mauvaise hygiène personnelle (mains souillées de matières fécales) mais aussi à la digestion de proglottis remontant de l'iléon dans l'estomac suite à des efforts de vomissement ou à une inversion du péristaltisme intestinal provoquée par le ver. Au niveau gastro-duodénal, la lyse des embryophores libère les embryons hexacanthes. Ils traversent la muqueuse et, par voie sanguine, se disséminent dans les tissus sous-cutanés et musculaires, et plus rarement au niveau de l'encéphale ou des yeux. Ils vont évoluer en cysticerques mesurant de 5 à 10 mm de diamètre qui, après plusieurs années, vont dégénérer et se calcifier.

La cysticercose est une maladie cosmopolite touchant surtout les pays où l'on rencontre une importante promiscuité homme-porc et un péril fécal non maîtrisé. Eu égard à l'interdit sur la viande de porc présent dans les religions judaïques et musulmanes, elle est absente au sein de ces communautés ainsi que dans les pays islamiques. La cysticercose est endémique en Amérique latine, en Afrique intertropicale, dans l'Océan Indien et en Asie. Les études de prévalence sont peu nombreuses, et le taux semble globalement sous-estimé. Dans les zones de forte endémicité, 10 à 20 % de la population serait infectée. Une enquête a montré au Mexique que 9 % des habitants exposés au risque de cysticercose avaient des images évocatrices d'une atteinte neurologique centrale. La cysticercose est incluse dans la listes des Maladies Tropicales Négligées (MTN) de l'OMS (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).

2.2. Physiopathologie

Les cysticerques peuvent se retrouver dans tous les tissus de l'homme, mais seuls ceux présents dans le système nerveux central (SNC) et l'œil sont responsables de morbidité. Ils ont l'aspect d'un petit kyste de 0,5 à 2 cm de diamètre, de couleur blanc translucide. Le premier stade, vésiculaire, correspond à un cysticerque viable, et n'en-

gendre qu'une réponse inflammatoire modérée de l'hôte : cette phase est donc peu symptomatique. Lorsque la larve dégénère, une réaction inflammatoire péri-kystique plus ou moins intense va être à l'origine des signes cliniques. La durée de vie d'un cysticerque dans le SNC est de 2 à 5 ans. Après la mort de la larve débute un processus lent de calcification

2.3. Clinique

La symptomatologie clinique est fonction de la localisation des larves. Le délai d'incubation varie de quelques mois à plusieurs années après l'infestation.

2.3.1. Localisation sous-cutanée

Les localisations sous-cutanées de la cysticercose sont rares en Amérique latine mais plus fréquentes en Afrique et en Asie. Elles prennent l'aspect de nodules de 1 à 2 cm, mobiles, indolores, prédominant sur les bras et le thorax (photo 3). Au bout de quelques mois d'évolution, ils deviennent inflammatoires puis disparaissent progressivement ou se calcifient.

Photo 3. Localisation cutanée de cysticerques
(B. Bouteille, Parasitologie Mycologie, CHU Limoges)

2.3.2. Localisation oculaire

Cette localisation est relativement fréquente, de l'ordre de 1 à 3 % des infections. Les cysticerques sont surtout retrouvés dans la chambre postérieure (corps vitré ou sous rétinien) mais aussi dans la chambre antérieure (iris ou humeur aqueuse). La présence de la larve entraîne une uvéite et l'atteinte rétinienne fait toute la gravité de cette localisation (voir le chapitre « Infections oculaires »).

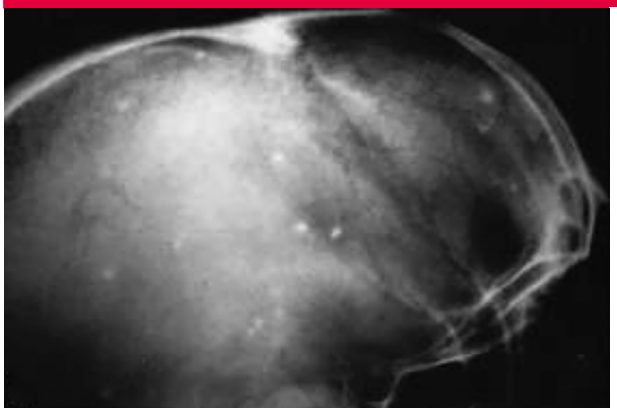
2.3.3. Localisation cérébrale

L'atteinte cérébrale est à l'origine des formes cliniques les plus fréquentes (60 à 90 %). Les cysticerques peuvent se rencontrer dans toutes les parties du SNC (photos 4, 5, 6). Les symptômes peuvent être dus à l'effet de masse du kyste ou au blocage de l'écoulement du liquide céphalo-rachidien, mais le plus souvent à la réaction inflammatoire provoquée par la dégénérescence du kyste. La symptomatologie est variée et non spécifique.

- La comitialité est la présentation clinique la plus commune et souvent isolée de la neurocysticercose. Elle est observée chez près de 50 à 80 % des patients porteurs de cysticerques cérébraux ou de calcifications en relation avec la parasitose. En zone d'endémie, la neurocysticercose est de loin la première cause d'épilepsie, avec une prévalence moyenne de l'ordre de 30 % chez les patients comitiaux.

- L'hypertension intracrânienne ou l'hydrocéphalie sont retrouvées dans 20 à 30 % des atteintes cérébrales. Elle est provoquée par la présence dans les ventricules cérébraux de structures parasitaires bloquant l'écoulement du liquide céphalo-rachidien (LCR), par un phénomène mécanique ou suite à une inflammation épendymaire ou à une fibrose séquellaire.
- Un déficit moteur peut aussi s'observer, en réaction à une inflammation focale centrée par un kyste ou secondaire à des infarctus lacunaires profonds en relation avec une endartérite.
- En cas de localisation massive intracérébrale, des signes d'encéphalite aiguë peuvent apparaître, associés à une hypertension intracrânienne.

Photo 4. Cysticerques - radiographies standards
(Dr William Thomas, McLean)



A - Cysticerques calcifiés dans le cerveau

B - Cysticerques calcifiés dans les masses musculaires

Site de radiodiagnostic de l'US Army (http://tmcr.usuhs.mil/tmcr/chapter3/imaging2.htm)

Photo 5. Cerveau, lésion macroscopique de cysticerques
(P. Bourée, Parasitologie, CHU Kremlin-Bicêtre)

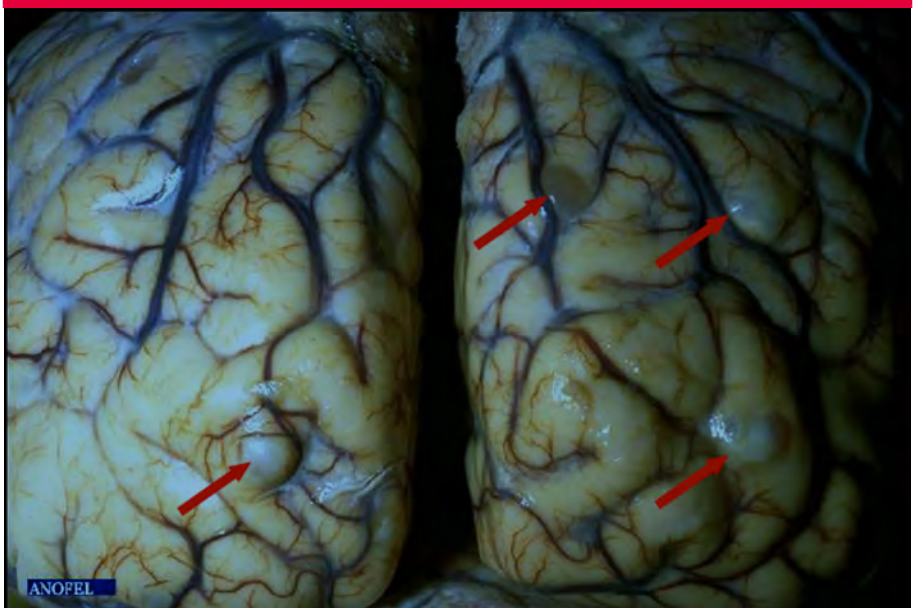
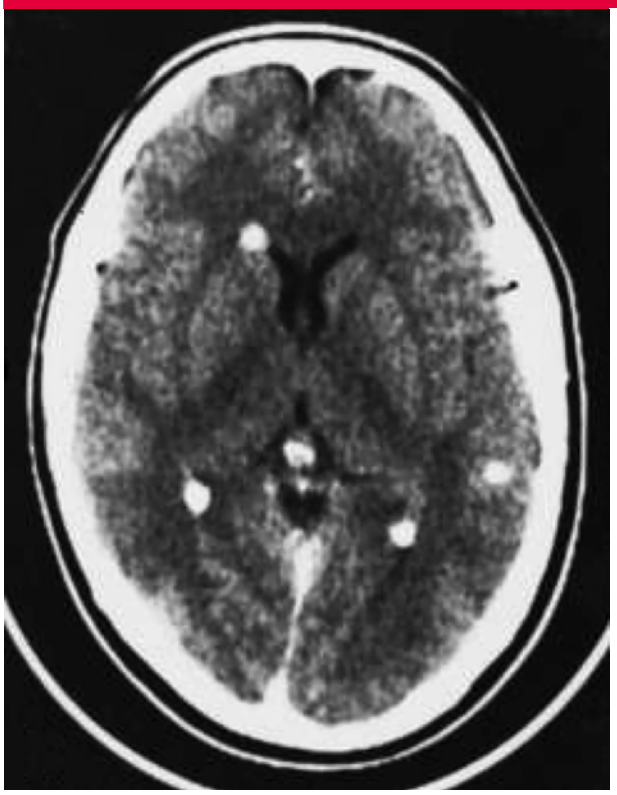
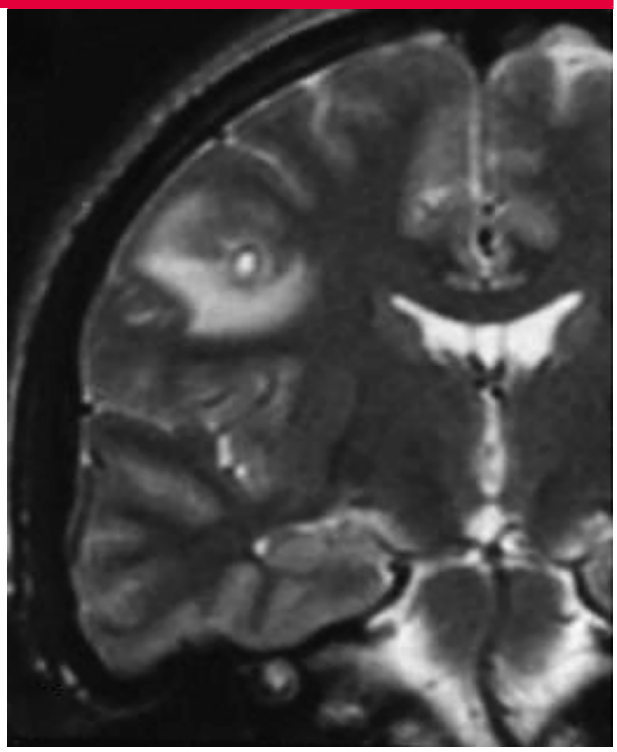


Photo 6. Cysticerques cérébraux
(Dr Enrique Palacios, Berwyn)



A - Cysticerques intra-cérébraux calcifiés, tomodensitométrie



B - Cysticerque cérébral avec réaction œdémateuse périphérique, IRM

Site de radiodiagnostic de l'US Army (http://tmcr.usuhs.mil/tmcr/chapter3/imaging2.htm)

2.4. Diagnostic

Seul le diagnostic de la cysticercose sous-cutanée est aisé : la découverte de nodules amène à pratiquer leur ponction ou leur exérèse, assurant ainsi un diagnostic de certitude. La découverte de calcifications punctiformes en « grain d'avoine » dans les masses musculaires ou le tissu sous-cutané (cuisse, bras ou tronc), sur des radiographies faiblement dosées, est quasi pathognomonique de la cysticercose (photo 4).

Pour les autres localisations (cérébrales et oculaires), la cysticercose sera évoquée d'abord sur des arguments cliniques et épidémiologiques. Une simple radiographie du crâne peut montrer des nodules centimétriques hyper-opaques correspondant à des lésions cérébrales calcifiées (photo 4).

La neuroradiologie numérique, tomodensitométrie (TDM) et surtout imagerie par résonance magnétique (IRM), va identifier les lésions et déterminer leur nombre, leurs localisations ainsi que leur stade évolutif (vésicule jeune, forme dégénérescente avec œdème péri-lésionnel, forme ancienne calcifiée). L'IRM s'avère plus performante que la TDM, surtout pour les localisations arachnoïdiennes ou intra-ventriculaires (photo 5).

L'hyperéosinophilie sanguine est classiquement observée pendant la phase d'invasion, et devient par la suite plus rare. Une éosinophilie rachidienne est présente en cas de lésions actives, surtout intra-ventriculaires ou arachnoïdiennes. Les immunodiagnostics de type ELISA ont une relativement bonne sensibilité en présence de cysticerques jeunes, mais des réactions croisées existent en cas d'hydatidose ainsi qu'avec certaines nématodoses. La confirmation d'une séropositivité par Western blot est donc indispensable. La positivité des immunodiagnostics effectués sur le LCR affirme une neurocysticercose.

2.5. Traitement (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Seules les formes symptomatiques doivent être traitées. L'albendazole (ABZ) et le praziquantel (PZQ) sont les médicaments de référence efficaces dans la neurocysticercose sur environ 80 % des cysticerques intra-parenchymateux non calcifiés. Il semblerait que l'intérêt majeur du traitement antiparasitaire soit une moindre incidence des comitialités séquellaires. Le seul vrai consensus est de toujours associer une corticothérapie efficace (1 mg/kg de prednisone par jour) pendant au moins la première semaine du traitement antiparasitaire pour réduire l'inflammation péri-lésionnelle initiale et surtout éviter son aggravation en relation avec la lyse médicamenteuse des kystes. Le traitement antiparasitaire se justifie uniquement pour les formes kystiques viables ou celles en voie de dégénérescence mais pas pour les formes calcifiées. Le schéma thérapeutique est soit ABZ à la posologie de 15 mg/kg/jour pendant 15 jours, soit PZQ à la posologie de 50 mg/kg/jour pendant 15 jours ; l'association simultanée de l'ABZ et du PZQ semble donner de meilleurs résultats. En fonction de l'évolution clinique et radiologique, ce traitement anti-helminthique pourra être renouvelé à l'identique ou en changeant de molécule. En cas d'encéphalite secondaire à une infestation massive, seule la corticothérapie à forte dose est recommandée, les antiparasitaires étant alors contre indiqués.

Le traitement chirurgical est réservé aux cysticerques responsables d'hydrocéphalie par blocage intra-ventriculaire.

2.6. Prévention

La prophylaxie passe par des mesures d'hygiène générale et individuelle : l'installation de latrines ou de tout-à-l'égout et la non utilisation des matières fécales humaines comme engrais. La lutte contre l'infection des hôtes intermédiaires est aussi importante en incitant l'élevage des porcs en stabulation. La cuisson suffisante de la viande permettrait en théorie de stopper le cycle de cette parasitose mais cette mesure reste illusoire tant le changement de coutumes alimentaires est difficile (voir le chapitre « Une seule santé (One health) »).

3. Trichinellose

3.1. Épidémiologie

La trichinellose est une zoonose helminthique commune à l'homme et à de nombreux mammifères sauvages ou domestiques. Elle est causée par un nématode du genre *Trichinella* spp., genre qui comprend 8 espèces. *Trichinella spiralis* est l'espèce la plus largement impliquée en pathologie humaine car son cycle domestique comprend le porc et le cheval.

Cycle parasitaire : l'infestation se fait par ingestion de viande crue ou mal cuite d'omnivores comme les suidés (porc, sanglier, phacochère), de carnivores (félins) voire d'herbivores (cheval) contenant des larves enkystées. Libérées lors de la digestion, les larves pénètrent la paroi de l'iléon où elles se transforment en adultes qui restent sur

place, dans la paroi. Après accouplement, les femelles fécondées (4 mm), ovovivipares, migrent vers les plaques de Peyer où elles pondent directement des larves. Par voie lymphatique, celles-ci gagnent la circulation générale qui les amène dans les muscles striés, à l'exclusion du myocarde. Chaque larve va pénétrer une fibre musculaire et s'y enkyster. Si ce muscle parasité est ingéré, les larves deviendront adultes dans l'intestin de ce nouvel hôte qui, quelques jours après le repas infestant, présentera à son tour des larves dans ses muscles. Ce cycle est réalisé dans la nature par carnivorisme entre les animaux, et l'homme est donc une impasse parasitaire épidémiologique. Les larves enkystées peuvent survivre plusieurs années dans les muscles (jusqu'à 40 ans).

La trichinellose est une parasitose cosmopolite, étroitement liée aux habitudes alimentaires et au mode d'élevage du porc, principal réservoir. Les communautés de confession judaïque ou musulmane ne sont donc pas concernées ; la trichinellose est rare dans les pays islamisés. La zoonose est endémique en de nombreuses régions du monde, notamment en Asie du Sud-Est et en Chine, zones où, du fait de l'absence d'études épidémiologiques, la prévalence de la parasitose humaine est inconnue. Quelques cas ont été décrits en Afrique de l'Est.

3.2. Physiopathologie

Chez l'homme, la trichinellose peut être divisée en deux phases. La première est entérique, elle n'est observée qu'en cas d'inoculum important et correspond à la phase de vie adulte du ver dans la paroi de l'iléon. Cette atteinte est responsable d'une augmentation du péristaltisme intestinal avec pour conséquence la diarrhée. La deuxième phase correspond à la migration larvaire, elle est responsable d'une réaction systémique biologique et clinique. On observe une infiltration cellulaire inflammatoire avec une forte proportion de polynucléaires éosinophilies centrée autour des larves présentes dans les muscles. Ce processus inflammatoire est associé à un phénomène de vascularite et de microthromboses intra-vasculaires largement impliqués dans la symptomatologie observée au cours de la trichinellose. L'intensité des symptômes est globalement proportionnelle à la charge parasitaire.

3.3. Clinique

L'intensité des manifestations cliniques est très variable, allant d'une affection pauci-symptomatique à des formes graves. Il semble qu'elle soit fonction du nombre de larves ingérées. Dans la forme typique, l'incubation, en principe silencieuse, dure de 7 à 15 jours après absorption de la viande contaminée. Durant cette période, le patient peut cependant présenter des troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales), parfois importants. La phase patente, dite de migration larvaire, se présente comme un syndrome grippal plus ou moins marqué associant une fièvre, qui va rapidement s'élever, des myalgies diffuses parfois intenses et des œdèmes de la face. Ces trois signes constituent un trépied caractéristique de la trichinellose.

Cette phase peut durer trois semaines, au bout de laquelle débute l'enkystement des larves dans les muscles. L'altération de l'état général, avec une asthénie majeure, persistent, la fièvre peut rester élevée et les myalgies demeurent présentes et sont parfois invalidantes. De façon exceptionnelle, des complications à type d'encéphalite ou de myocardite surviennent et peuvent être fatales. L'ensemble des symptômes va s'atténuer lentement. La guérison spontanée ne s'obtiendra que tardivement. L'asthénie et les myalgies peuvent persister pendant des mois, voire des années.

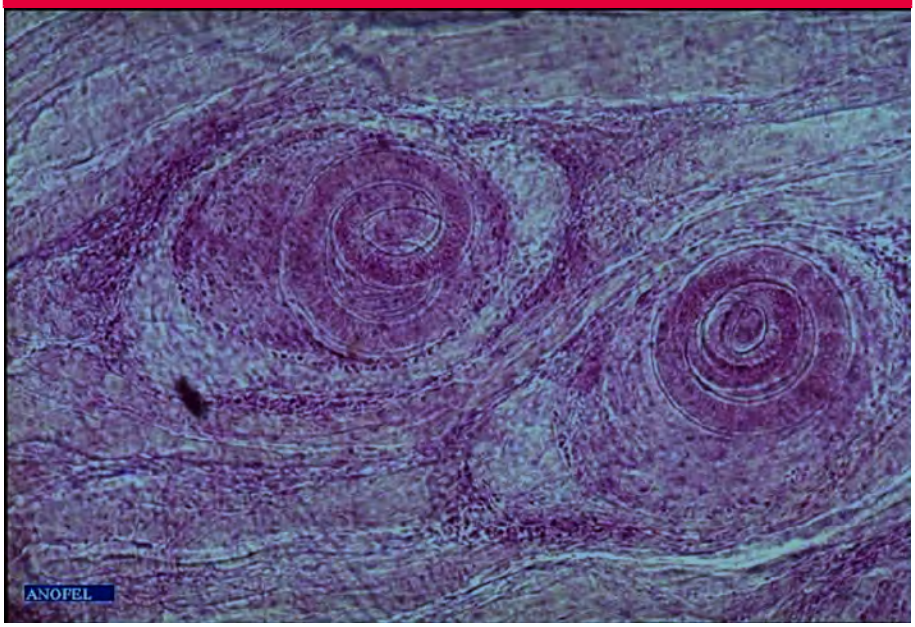
3.4. Diagnostic

Le diagnostic de trichinellose ne se fait souvent que sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. Les tests sérologiques spécifiques ne se positivent que très tardivement, de 3 à 4 semaines après l'apparition des premiers symptômes, et l'imagerie n'est d'aucune utilité. L'interrogatoire épidémiologique est essentiel : il recherchera la notion d'un repas infectant, et la survenue éventuelle d'une épidémie communautaire.

La biologie non spécifique retrouve une hyperéosinophilie sanguine, parfois élevée, et dans environ 75 % des cas, une augmentation de l'enzymologie musculaire (créatine-phosphokinase).

Le diagnostic de certitude pourra être établi, à partir de la troisième semaine d'évolution, par la positivité de l'immunodiagnostic par ELISA et/ou Western blot et la découverte de larves dans une biopsie musculaire (photo 7). Cette dernière méthode invasive n'est cependant que très rarement indiquée.

Photo 7. Larves de trichine intramusculaire (X10)
(Parasitologie, Faculté de Médecine de Necker, Paris)



3.5. Traitement

Le traitement étiologique semble d'autant plus efficace qu'il est précocement institué, car les antihelminthiques sont probablement peu actifs dès lors que les larves sont enkystées dans les muscles. Etant donné que le diagnostic de la trichinellose se fait rarement avant le stade de l'invasion musculaire, la pertinence du traitement étiologique semble donc incertaine. On utilise l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg/jour en deux prises au moment des repas pendant 8 ou 15 jours, ou le mébendazole à 25 mg/kg/jour en deux ou trois prises pendant 15 jours.

La corticothérapie par 0,5 à 1 mg/kg de prednisone est un traitement symptomatique très efficace quel que soit le stade de l'infection. Il sera prescrit pour une durée de 10 à 15 jours en général. L'association avec un traitement antihelminthique précoce raccourcit indubitablement l'évolution de la maladie et semble éviter la survenue de complications graves.

Même précocement et correctement traités, certains patients peuvent présenter des séquelles à type de myalgies plus ou moins importantes, pouvant perdurer des mois, voire des années.

3.6. Prévention

Empêcher la poursuite du cycle parasitaire chez les animaux de boucherie est une mesure de prévention essentielle. Elle se fait en éliminant la présence des rongeurs (rats) des lieux d'élevage et en contrôlant l'alimentation des animaux.

La mesure de prévention la plus efficace, valable à la fois pour les animaux sauvages et de boucherie, est l'assainissement de la viande possiblement infectée. La cuisson à 70 °C pendant plus de 3 minutes stérilise la viande ; par contre, la congélation, - 15 °C pendant 3 semaines, ne semble efficace que pour la viande de porc infectée par *T. spiralis* (voir le chapitre « Une seule santé (One health) »).

4. Toxocarose

4.1. Épidémiologie

La toxocarose est une helminthose due à la migration erratique chez l'homme de larves de l'ascaris du chien, *Toxocara canis* ou de celui du chat, *Toxocara cati*.

Les adultes de *T. canis* vivent dans l'intestin grêle des jeunes chiens. Les œufs sont éliminés dans les déjections, s'embryonnent et résistent très longtemps dans le sol. Ingérés par l'homme, les œufs libèrent dans l'intestin les

larves qui traversent la paroi intestinale et migrent vers le foie puis les poumons et de là dans tout l'organisme sans jamais devenir adultes. L'enfant est particulièrement exposé du fait de ses comportements (main-bouche), de ses jeux sur des sols pouvant être souillés par les déjections de chien ou de chat, ainsi que des contacts avec ces animaux. Les inoculums sont alors souvent importants et la toxocarose de l'enfant peut se traduire par un syndrome de *larva migrans* viscérale. L'adulte se contamine plus classiquement par ingestion de crudités souillées ou par contact direct avec les petits carnivores de compagnie. Les larves peuvent rester vivantes plusieurs mois et migrer dans l'organisme avant d'être détruites par le système immunitaire de l'hôte.

La toxocarose est une parasitose cosmopolite en raison de la fréquence de l'ascaridiose chez les chiots (100 %) et chez les chatons (jusqu'à 80 %). La séroprévalence chez l'homme varie de 5 % (zones urbaines) à 40 % (zones rurales) dans les pays développés, alors que dans les régions tropicales elle dépasse souvent 70 %.

4.2. Physiopathologie

Une partie de la physiopathologie s'explique par la réaction inflammatoire survenant au cours de la migration tissulaire de la larve. De plus, ces larves peuvent rester en état de vie ralentie des mois tout en produisant de grande quantité d'antigènes excrétant sécrétant, hautement allergènes, responsables de phénomènes allergisants d'autant plus importants que le patient est atopique.

4.3. Clinique

Lors d'infestations massives, principalement observées chez les enfants, le tableau clinique est évocateur et correspond au syndrome de *larva migrans* viscérale. Au début de la migration larvaire, surviennent une fièvre en général modérée, des arthralgies, de la diarrhée, des nausées, un amaigrissement et une asthénie. Des signes allergiques cutanés (rash polymorphe prurigineux, urticaire) ou respiratoires (toux quinteuse, dyspnée asthmatiforme, syndrome de Löffler) peuvent attirer l'attention alors que se constitue une hépatomégalie.

L'apparition de signes neurologiques, en particulier une épilepsie, est rare. L'atteinte oculaire, sous forme d'une amputation brutale unilatérale du champ visuel et de la découverte au fond d'œil d'un granulome et/ou d'une uvéite, reste la complication la plus fréquente et la plus sérieuse. Ces atteintes sont directement liées à la migration d'une larve dans le tissu cérébral ou l'œil. Il faut cependant noter que la majorité des atteintes oculaires ou neurologiques est primitive, sans association avec une parasitose généralisée (voir le chapitre « Infections oculaires »).

La rareté des formes cliniques décrites ci-dessus comparée aux taux élevés de séroprévalence démontre que la plupart du temps l'infection par les larves de *Toxocara* sp. est peu ou pas symptomatique. Lorsqu'ils existent, ces symptômes sont non spécifiques (asthénie, symptomatologie d'allergie, douleurs abdominales) et, en l'absence de réalisation d'un test sérologique spécifique, le diagnostic n'est pas fait.

Le pronostic est habituellement bénin mais l'évolution peut être traînante, s'étalant sur des mois. Cette chronicité est souvent due d'ailleurs à des réinfestations itératives.

4.4. Diagnostic

Le diagnostic de certitude de la toxocarose est en principe immunologique. Le test de référence est l'ELISA, mais il peut être faussement positivé par une autre helminthose à nématodes, strongyloïdose (anguillulose) notamment. Une confirmation par la technique de Western-blot est donc obligatoire. Par ailleurs, la grande majorité des séropositivités détectées, par exemple lors des enquêtes de séroprévalence, sont résiduelles et proviennent d'infestations spontanément guéries.

La présence simultanée d'une hyperéosinophilie sanguine et d'une augmentation du taux des IgE totales est donc requise pour qu'une séropositivité puisse être attribuée à une infection active. L'hyperéosinophilie peut être massive lors d'un syndrome de *larva migrans* viscérale, au cours duquel elle est souvent supérieure à 20 000 éosinophiles/µL (20 giga/L).

4.5. Traitement

La majorité des cas de toxocarose ne requiert aucune thérapeutique étiologique médicamenteuse, les seules formes symptomatiques devant être traitées. L'identification puis l'élimination des facteurs de risque, suite à un interrogatoire épidémiologique soigneux, empêchent les surinfections.

Les médicaments utilisables dans le traitement de la toxocarose sont :
- la diéthylcarbamazine (DEC), 6 mg/kg par jour pendant 21 jours ;

- l'albendazole (ABZ), 10-15 mg/kg par jour pendant 15 jours.

La DEC est le médicament le plus efficace, mais sa médiocre tolérance lui fait souvent préférer l'ABZ.

En cas d'atteinte cérébrale ou oculaire, le traitement de première intention est la corticothérapie seule, à la posologie de 1 mg/kg/jour de prednisone pendant 30 jours. Dans un second temps, si nécessaire, un traitement antihelminthique pourra être proposé. Une association éventuelle avec une deuxième cure de corticoïdes ne peut se faire qu'avec l'ABZ, l'action de la DEC étant inhibée par ces molécules.

4.6. Prévention

La prévention de la toxocarose passe par des règles d'hygiène individuelle. Il faut éviter la promiscuité avec les chiens et les chats (surtout les jeunes animaux) et éviter l'ingestion de légumes ou de fruits crus susceptibles d'être souillés par des déjections de chiens ou de chats. Leur nettoyage, même poussé, ne permet pas la décontamination. En effet, les œufs sont très adhérents et seule la cuisson permet leur destruction.

La vermifugation systématique des chiens et des chats deux fois par an est conseillée (voir le chapitre « Une seule santé (One health) »).

5. Angiostrongylose

5.1. Épidémiologie

Les nématodes du genre *Angiostrongylus* comptent plus d'une vingtaine d'espèces. Deux peuvent être pathogènes pour l'homme en étant à l'origine d'impasses parasitaires.

- *Angiostrongylus cantonensis* est l'agent de l'angiostrongylose neurologique, cause principale de la méningite à éosinophiles.

  Ce parasite filiforme de 20 à 25 mm de long vit au stade adulte dans les artères pulmonaires du rat. Ses œufs éclosent *in situ*, donnant des larves qui passent la barrière alvéolo-capillaire et remontent la trachée, puis sont dégluties et éliminées dans le milieu extérieur par les fèces. Ces larves poursuivent leur cycle évolutif chez les mollusques gastéropodes qui représentent l'hôte intermédiaire. Elles passent ensuite chez leurs prédateurs (crustacés, poissons, batraciens et serpents de mer), qui sont des hôtes d'attente ou hôtes paraténiques : les larves ne s'y développent plus et sont en attente de passer chez l'hôte définitif. Le cycle se referme lorsque le rat se nourrit d'un hôte intermédiaire ou d'un hôte paraténique. L'homme s'infeste en mangeant, crus ou peu cuits, des mollusques, des crustacés, des poissons ou des serpents porteurs de larves d'*A. cantonensis*. Les enfants sont plus souvent touchés que les adules. Ces larves vont gagner le système nerveux central (SNC) et provoquer une symptomatologie neurologique. L'angiostrongylose à *A. cantonensis* est endémique en Asie du Sud-Est. Elle est présente en Océanie, dans les îles de l'Océan Indien et du Pacifique ainsi que dans les Caraïbes. Quelques cas ont été décrits en Afrique (Côte d'Ivoire, Nigeria et Egypte).
- *Angiostrongylus costaricensis* est l'agent de l'angiostrongylose abdominale. L'hôte définitif est toujours le rat mais le ver adulte réside dans les artères mésentériques. Les œufs sont également émis *in situ* et les larves traversent la paroi intestinale avant de se retrouver dans le milieu extérieur. Les hôtes intermédiaires sont des gastéropodes mais il ne semble pas exister ici d'hôte paraténique. L'homme s'infecte en mangeant des gastéropodes crus ou peu cuits ou des végétaux souillés par la bave de ces mollusques qui peut contenir des larves du parasite. Chez l'Homme, les larves vont gagner la microcirculation artérielle du tube digestif, y devenir adultes et pondre des œufs. Ceux-ci, ainsi que les larves qui en sont issues, restent bloqués dans la paroi intestinale où ils peuvent induire des phénomènes nécrotiques. L'angiostrongylose abdominale est endémique au Costa Rica et en Amérique centrale, mais des cas ont été rapportés des Etats Unis à l'Argentine, dans quelques îles des Caraïbes ainsi qu'en République Démocratique du Congo.

5.2. Physiopathologie

Pour *A. cantonensis,* on observe un œdème des méninges associé à des microhémorragies et une infiltration à polynucléaires éosinophiles. Lorsque la larve meurt, il se forme autour d'elle un granulome à éosinophiles et gigantocellulaire, responsable des lésions tissulaires.

Pour *A. costaricensis,* l'atteinte digestive correspond à un épaississement de la paroi intestinale qui est infiltrée de granulomes à éosinophiles et gigantocellulaires centrés par les œufs ou les parasites.

5.3. Clinique

5.3.1. Angiostrongylose neurologique

La durée de l'incubation est d'environ 2 semaines, et le tableau le plus fréquent est celui d'une méningite ou d'une méningo-encéphalite aiguë ou subaiguë. Les symptômes les plus fréquemment observés sont des céphalées, une raideur nucale, des paresthésies, des vomissements et une fièvre modérée. Généralement, la guérison survient spontanément en 2 à 3 semaines. Des formes graves peuvent être observées, surtout chez les enfants, pouvant aboutir au décès ou à des séquelles neurologiques importantes.

5.3.2. Angiostrongylose abdominale

Classiquement, l'infection est peu ou pas symptomatique, se traduisant par des douleurs abdominales vagues. Des formes plus sévères ont été décrites, incluant des douleurs intenses en rapport avec une iléo-colite pouvant se compliquer de péritonite, d'occlusion ou d'hémorragie digestive.

5.4. Diagnostic

Le diagnostic de ces deux helminthoses est difficile. La clinique, l'imagerie et la biologie n'ont rien de spécifique et il n'existe pas de test immunodiagnostique commercialisé. Les données épidémiologiques (séjour en zone d'endémie et prise de risque alimentaire), la présence de symptômes neurologiques ou digestifs et la découverte d'une hyperéosinophilie sanguine associée peuvent orienter vers le diagnostic.

Dans l'angiostrongylose neurologique, on retrouve classiquement une éosinophilie méningée. L'imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou IRM) n'est pas très contributive, car il y a peu ou pas de lésions focales et les anomalies éventuellement observées ne sont pas spécifiques. Ces examens sont cependant utiles pour le diagnostic différentiel avec les autres atteintes parasitaires du système nerveux central (cysticercose, gnathostomose, paragonimose, schistosomose).

Dans l'angiostrongylose digestive, la biopsie intestinale montrera une infiltration par des éosinophiles, et l'examen anatomopathologique d'une pièce d'exérèse retrouvera le ver adulte et/ou ses propagules, larves ou œufs.

5.5. Traitement

Bien que la plupart des antihelminthiques n'aient pas fait la preuve de leur efficacité, il est généralement admis de traiter l'angiostrongylose par l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg/jour pendant 15 jours. Dans l'angiostrongylose à *A. cantonensis*, le traitement étiologique est associé à une corticothérapie de 1 mg/kg/jour pendant 15 jours. Dans les formes compliquées de l'angiostrongylose digestive, l'exérèse chirurgicale du segment atteint est souvent nécessaire.

5.6. Prévention

Le lavage des légumes et des mains permet d'éviter l'ingestion des larves d'*A. costaricencis* contenues dans les petits gastéropodes ou leur mucus. La prévention concernant *A. cantonensis* est plus difficile dans la mesure où il s'agit de changer d'habitude alimentaire en évitant l'ingestion crue des divers hôtes, principalement les crustacés, gastéropodes, les batraciens et les poissons des zones d'endémie.

6. Gnathostomose

6.1. Épidémiologie

La gnathostomose humaine est due à la migration de la larve d'un nématode et du genre *Gnathostoma*. Ce genre comprend 12 espèces dont la plus importante en pathologie humaine est *G. spinigerum*. Les hôtes définitifs sont les canidés, les félidés sauvages et domestiques ainsi que les suidés. Ils hébergent le parasite au niveau de l'estomac et rejettent les œufs dans le milieu extérieur. Si ceux-ci se retrouvent dans l'eau, ils libèrent des larves qui iront parasiter de petits crustacés d'eau douce, les Cyclops (premier hôte intermédiaire). Les poissons et les batraciens qui se nourrissent de Cyclops sont les deuxièmes hôtes intermédiaires. Leurs prédateurs, oiseaux, reptiles, petits mammifères, s'infestent mais ne sont que des hôtes paraténiques chez lesquels les larves de *Gnathostoma* sp. ne vont plus évoluer. L'homme se contamine en ingérant un hôte infesté, intermédiaire ou paraténique. La larve (10 à 12 mm) est en impasse parasitaire dans l'organisme humain. Le site de migration le plus fréquent est le tissu

sous-cutané, mais la larve est susceptible aussi de se retrouver dans les organes profonds, en particulier le système nerveux central, pouvant alors induire des complications graves. La gnathostomose humaine est endémique au Japon, en Asie du Sud-Est et en Amérique latine, du Mexique au Pérou. Quelques cas ont été rapportés en Afrique (Zambie et Botswana).

6.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la gnathostomose serait due à un effet combiné de dommages mécaniques, dus à la migration larvaire, et biologiques, dus aux produits d'excrétions/sécrétions du parasite, le tout se matérialisant par un sillon hémorragique sur le trajet de migration de la larve dans les différents organes. Comme pour la plupart des helminthoses, la réponse immunologique de l'hôte participe aussi à la physiopathologie de cette parasitose.

6.3. Clinique

Dans un premier temps, lors de la migration de la larve hors du tube digestif, des symptômes non spécifiques peuvent apparaitre : fièvre, urticaire, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

La clinique va ensuite être fonction de la localisation larvaire : tissu sous-cutané, organes profonds ou SNC sont les plus fréquents, mais d'autres organes peuvent être touchés, notamment les poumons ou les yeux.

L'atteinte sous-cutanée est de loin la plus fréquente. Elle apparaît 4 à 5 semaines après la contamination et se traduit par un œdème migrateur intermittent qui touche surtout le tronc et les membres supérieurs. De taille variable, cet œdème peut être prurigineux, douloureux ou érythémateux. Sans traitement, l'intensité des manifestations s'atténue progressivement mais peut persister pendant 10 à 12 ans. Dans certains cas, on observe un syndrome de *larva migrans* cutanée (sillon serpigineux mobile).

L'atteinte cérébrale fait toute la gravité de la gnathostomose. Les formes cliniques les plus fréquentes sont une radiculomyélite, une radiculomyéloencéphalite, une méningite à éosinophiles ou une hémorragie sub-arachnoïdienne. La séquence classique commence par une violente douleur radiculaire ou une céphalée intense, suivie de la paralysie d'un membre ou d'une des paires crâniennes. Ces symptômes sont directement liés à la migration de la larve. Le décès peut survenir en cas de localisation larvaire dans une structure vitale du SNC.

6.4. Diagnostic

La triade « œdème cutané migrateur, hyperéosinophilie sanguine et exposition au risque alimentaire » est très évocatrice de la gnathostomose. La certitude diagnostique repose sur la découverte et l'identification du parasite, réalisées dans certaines formes cutanées, grâce à la biopsie-exérèse de la lésion dermatologique.

Dans les formes cérébrales, il existe souvent une éosinophilie rachidienne et l'imagerie numérique, en particulier l'IRM, peut être contributive, notamment dans les atteintes médullaires.

Pour l'immunodiagnostic, les techniques ELISA posent le problème de faux positifs par réaction croisée vis-à-vis de bon nombre de nématodes. Par contre, un Western blot détectant les anticorps dirigés contre une fraction antigènique de 24 kDa semble performant. Le test est réalisé à la Mahidol University de Bangkok ou à l'Institut Suisse de Médecine Tropicale à Bâle.

6.5. Traitement

Dans les formes cutanées, l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg/jour en deux prises pendant 21 jours est le traitement de référence. L'ivermectine à la posologie de 0,2 mg/kg en 1 prise semble aussi efficace. Quel que soit l'antihelminthique utilisé, une deuxième cure est souvent nécessaire.

Pour les formes cérébrales, l'utilité des traitements antihelminthiques reste discutée et la prescription d'une corticothérapie à une posologie efficace (1 mg/kg) semble opportune.

6.6. Prévention

La seule façon de prévenir cette parasitose est d'éviter de manger cru ou peu cuit les animaux hôtes intermédiaires ou paraténiques.

7. Autres migrations larvaires et impasses parasitaires

7.1. Syndrome de *larva migrans* cutanée ou larbish

Le larbish (« creeping eruption ») est une *larva migrans* cutanée due à la migration dans la peau de larves d'ankylostomidés parasitant à l'état adulte les canidés ou les félidés.

- **Épidémiologie :** les œufs émis dans les fèces des hôtes définitifs requièrent un environnement favorable, humide et chaud, pour s'embryonner. Une fois éclos, ils libèrent des larves infestantes qui pénètrent l'organisme humain par voie transcutanée, au niveau des points de contact avec le sol. Cette helminthose est fréquemment contractée sur les plages de la plupart des pays tropicaux.
- **Clinique :** les sièges de prédilection du larbish sont les pieds et les fesses. Le passage dans la peau d'une ou de plusieurs larves provoque en un à deux jours l'apparition de papules érythémato-prurigineuses, puis commence la migration larvaire dans la couche malpighienne (photo 8). Le trajet de la larve apparaît sur la peau comme un fin cordon serpigineux, extrêmement prurigineux, qui progresse de quelques mm par jour et se parsème parfois de lésions vésiculo-bulleuses ou devient eczématisé. La surinfection du trajet par des bactéries pyogènes, suite au prurit, est fréquente. La guérison spontanée demande quelques semaines à quelques mois.
- **Diagnostic :** il est exclusivement clinique et ne pose aucune difficulté. Les lésions doivent cependant être distinguées de celles de la *larva currens* strongyloïdienne qui a l'aspect d'un cordon linéaire plus fin et plus profond, de progression bien plus rapide (quelques centimètres par heure) et qui siège généralement sur les flancs, l'abdomen ou les fesses. Elle est due à la migration sous-cutanée de larves d'anguillule.
- **Traitement :** le larbish doit être traité par l'ivermectine à la dose de 0,2 mg/kg en une prise unique. Le prurit doit disparaître en moins d'une semaine ; dans le cas contraire, une deuxième cure est nécessaire. Les lésions mettent des semaines à s'effacer.

Photo 8. *Larva migrans* cutanée, forme bulleuse plante

7.2. Autres

D'autres helminthes sont responsables de migrations larvaires et d'impasses parasitaires chez l'Homme. Certaines de ces parasitoses se rencontrent en zone tropicale.

Cénurose : elle est due à la larve d'un ténia du chien (*Tænia multiceps*). La contamination se fait par ingestion d'embryophores, suite à des défauts d'hygiène. La plupart des cas ont été rapportés en Afrique, en Europe et en Amérique du Nord. Les lésions kystiques sont sous-cutanées, plus rarement cérébrales, plutôt uniques, et progressivement expansives.

Sparganose : elle est causée par la larve d'un cestode, proche du genre *Diphyllobothrium* (bothriocéphale), parasite à l'état adulte des canidés et félidés. La contamination provient de l'ingestion d'hôtes intermédiaires crus (cyclops, batraciens, reptiles ou petits mammifères). La plupart des cas ont été observés en Asie du Sud Est, en Afrique et en Amérique du Sud. Les lésions sont le plus souvent sous-cutanées et migratrices, plus rarement cérébrales.

Pentastomoses : elles sont des zoonoses dues à des pararthropodes. Chez l'homme elles entrent dans le cadre d'un syndrome de *larva migrans* viscéral. Il s'agit d'infections dont la prévalence est probablement sous-estimée car peu ou pas symptomatiques. Elles prédominent en Afrique sub-saharienne. Des cas d'importation ont été rapportés en Europe et en Amérique du Nord. Les genres Armillifer et Linguatula sont le plus souvent en cause.

- Les Armillifer (*Porocephalus*) sont des parasites de serpents, ils se localisent dans leurs poumons. Des petits rongeurs sont les hôtes intermédiaires habituels. L'homme, hôte intermédiaire accidentel, se contamine en consommant des serpents mal cuits, par contact direct avec ceux-ci ou par l'intermédiaire d'œufs disséminés dans l'environnement. Chez l'homme, les larves, mesurant 15 à 23 mm s'enkystent dans certains tissus : foie, poumons, plèvre, péritoine. Elles meurent en quelques années et se calcifient. La plupart du temps, les larves sont découvertes fortuitement lors d'un examen radiologique, une intervention chirurgicale ou une autopsie. Radiologiquement, l'aspect est caractéristique et fait de calcifications en «anneaux brisés» thoraciques ou/et abdominales de taille variable (jamais dans les muscles). La symptomatologie, lorsqu'elle est présente, est peu évocatrice ; des syndromes occlusifs ont été décrits. Le diagnostic repose sur la visualisation des larves. Il n'existe pas de traitement spécifique.
- *Linguatula serrata* a pour principaux hôtes définitifs des canidés et des félidés et pour hôtes intermédiaires les moutons. L'homme est un hôte accidentel se contaminant avec des viscères (mouton, chèvre) mal cuits ou crus d'hôtes intermédiaires. L'infection est nasopharyngée, connue sous le nom de « Halzoun » au Moyen-Orient. Elle se traduit par des signes à type de dyspnée, de dysphagie, de dysphonie. Une amélioration est observée après une extraction des parasites dont certains peuvent être émis spontanément.

Recommandations aux voyageurs

Chez les voyageurs, la prévention des impasses parasitaires repose sur le lavage des mains et des crudités, l'abstention de poissons et crustacés crus, la cuisson à cœur des viandes, en particulier de suidés et l'interposition de tissus épais et/ou de chaussures entre le corps et le sol des zones de baignade. Au retour, une hyperéosinophilie isolée doit faire évoquer une migration larvaire ou une impasse parasitaire lorsque les examens parasitologiques usuels sont négatifs (voir le chapitre « Hyperéosinophilie...»).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Hydatidose OMS :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis

Cysticercose OMS :

https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/taeniasis-cysticercosis

Trichinellose OMS :

https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-UCN-NTD-VVE-2021.7

Toxocarose CDC :

https://www.cdc.gov/dpdx/toxocariasis/index.html

Angiostrongylose CDC :

https://www.cdc.gov/parasites/angiostrongylus/index.html

Gnathostomose CDC :

https://www.cdc.gov/parasites/gnathostoma/index.html

Distomatoses

Les distomatoses sont des anthropozoonoses dues à des trématodes au cycle évolutif complexe dans lequel l'homme pénètre accidentellement. Il s'agit d'un problème majeur de santé animale dans le monde et d'un défi pour la santé humaine dans certaines zones hyperendémiques d'Amérique du Sud et d'Asie du Sud-Est (voir le chapitre « Une seule santé (One Health) »).

Selon le tropisme des parasites qui détermine leur pathogénicité, on distingue les distomatoses hépatiques, intestinales et pulmonaires. Leur répartition géographique dépend de la répartition des hôtes définitifs animaux, se limitant parfois à une zone limitée.

1. Distomatoses hépatiques

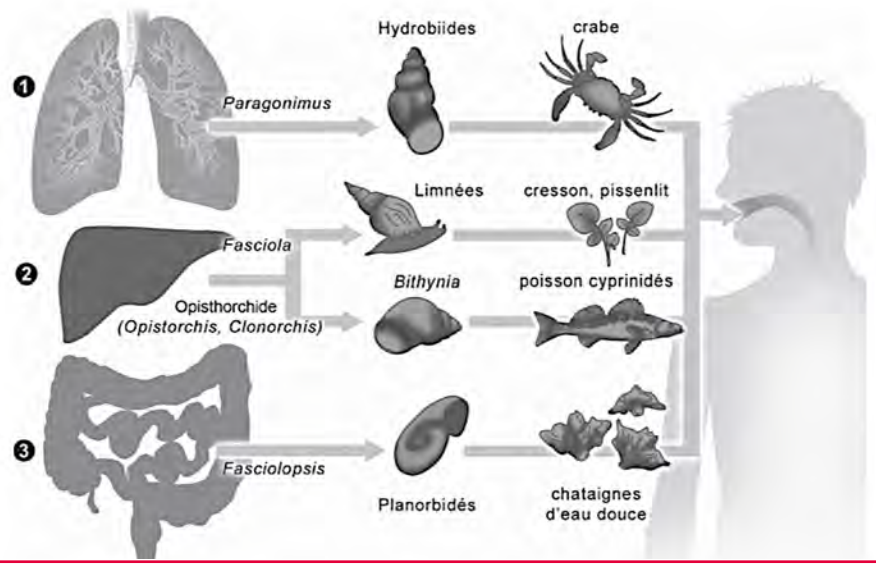
1.1. Fascioloses ou grandes douves du foie

1.1.1. Cycle épidémiologique

Les fascioloses sont observées chez l'animal et chez l'homme dans la majorité des régions d'élevage de bétail. Elles sont dues à deux espèces : *Fasciola hepatica* ou grande douve (2-4 cm de long) et *F. gigantica* ou douve géante (6-7 cm de long). Les fascioloses sont observées sur tous les continents, atteignant plus de 50 pays dans le monde et affectant plus de 17 millions de personnes. Elles sont hyperendémiques dans les régions andines, notamment au Pérou et en Bolivie. *Fasciola hepatica* est surtout présente en Europe de l'Ouest, en Asie du Sud et autour de la Mer Caspienne, mais on l'observe avec une prévalence animale et humaine moindre dans les autres régions d'Europe, en Asie, en Amérique, en Afrique et en Océanie. *F. gigantica* est présente en Asie et constitue l'espèce prédominante en Afrique, sévissant à l'état endémique dans le centre et l'est du continent.

Les hôtes définitifs herbivores (bovins, ovins, caprins et parfois camélidés) hébergent les douves adultes dans leurs voies biliaires. Les nombreux œufs pondus sont rejetés dans les fécès. Ils s'embryonnent dans une eau douce pour libérer un miracidium qui va coloniser l'hôte intermédiaire, un mollusque dénommé limnée. Après une phase de transformation et de multiplication, des cercaires quittent le mollusque et s'enkystent sous forme de métacercaire infestante. Le bétail et, accidentellement, l'homme s'infectent en ingérant un végétal ou de l'eau contaminés ; l'utilisation d'engrais animal est un facteur favorisant. Le rôle contaminant de divers végétaux, notamment de salades, est démontré, celui du khât mâché tient sans doute un rôle non négligeable dans la prévalence dans certains pays de la Corne de l'Afrique et de la péninsule arabique. Après digestion de l'enveloppe kystique, le parasite franchit activement la paroi intestinale, le péritoine et la capsule hépatique pour atteindre les canaux biliaires où il devient adulte en 3 à 4 mois (figure 1).

Figure 1. Cycles des distomatoses 1. hépatiques 2. hépato-biliaires 3. intestinales (Cerimes/ANOFEL)



1.1.2. Physiopathologie

Le pouvoir pathogène, plus marqué pour *F. gigantica*, se traduit en phase d'invasion par une hépatite avec péri-hépatite et des manifestations allergiques générales, puis en phase d'état, par une obstruction des voies biliaires par les douves adultes.

1.1.3. Clinique

Une à 4 semaines après la contamination, la phase d'invasion se traduit typiquement par une fièvre élevée irrégulière et mal tolérée, une hépatomégalie modérée régulière et douloureuse, et parfois une splénomégalie modérée, des manifestations allergiques cutanées (urticaire, œdème de Quincke, exanthème) ou respiratoires (toux). Cette phase est souvent inapparente. Elle est parfois trompeuse avec des manifestations extra-hépatiques au premier plan : syndrome de Löffler, voire myocardite ou encéphalite. D'exceptionnelles migrations parasitaires ectopiques sont possibles à type de nodules sous-cutanés, de pharyngite ulcéreuse (« halzoun»)… Le diagnostic de la phase d'invasion n'est pas facile. En parallèle du tableau clinique d'allure allergique, il existe toujours une hyperéosinophilie sanguine supérieure à 1 000/mm^3, non spécifique mais évocatrice quand le taux des éosinophiles dépasse 40 % des leucocytes ; son évolution se fait selon la courbe de Lavier. Les perturbations hépatiques modérées et le syndrome inflammatoire manquent de valeur d'orientation, mais l'association cholestase avec parfois ictère et hyperéosinophilie doit suggérer le diagnostic, *a fortiori* en zone d'endémie et/ou chez un consommateur de khat. L'échographie est peu contributive au stade d'invasion, ne montrant qu'une hépatomégalie inconstante. La recherche des œufs dans les selles est négative jusqu'au 3e mois. A ce stade, seule la réalisation d'une sérologie par méthode quantitative ou semi-quantitative permet d'affirmer le diagnostic en détectant les anticorps qui apparaissent quelques semaines après la contamination. En l'absence de sérologie, l'hypothèse diagnostique est confortée par l'amélioration clinique et biologique après traitement présomptif.

La phase d'état survient 3 à 6 mois plus tard sous forme de fièvre isolée avec ou non, cholestase ictérique, d'hépatalgie, de colique biliaire, de tableau d'angiocholite ou de cholécystite aiguë. Une évolution prolongée peut aboutir en quelques années à une cholangite sévère avec cirrhose biliaire secondaire, voire la survenue d'un cholangiocarcinome. À la phase d'état, l'hyperéosinophilie est inconstante, oscillant autour de 5-10 % du taux des leucocytes. Une cholestase est possible de même qu'une anémie microcytaire carentielle ou inflammatoire. L'échographie peut montrer une dilatation des voies biliaires extra- et intra-hépatiques comportant des images additionnelles échogènes correspondant aux douves adultes. La présence de douves dans la vésicule biliaire est fréquemment notée. Le diagnostic de la phase d'état repose sur la mise en évidence des œufs de douve dans les selles, dans le liquide duodénal obtenu par tubage (photos 1 et 2) ; la répétition des recherches vise à compenser l'excrétion ovulaire faible et inconstante dans les selles. Parfois, le diagnostic est affirmé par la découverte per-opératoire de douves adultes lors d'une intervention chirurgicale indiquée pour une pathologie biliaire aiguë présumée d'origine lithiasique (photo 3). La sérologie est toujours positive à ce stade.

Photo 1. Œuf de *Fasciola hepatica* dans les selles (ANOFEL)

Photo 2. Œufs de *Fasciola gigantica* 180x95µm (ANOFEL)

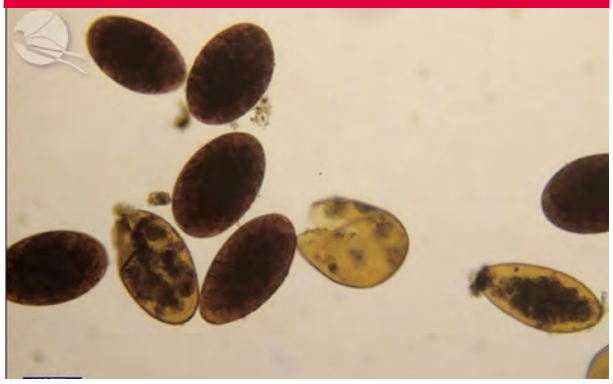


Photo 3. *Fasciola hepatica* adulte (ANOFEL)

1.1.4. Traitement (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Le traitement de référence de la fasciolose hépatique consiste en une unique prise orale de 10 mg/kg de triclabendazole mais ce médicament n'est souvent disponible que dans sa présentation vétérinaire destinée au bétail. Ce traitement est en règle bien toléré et efficace chez l'homme. Une résistance croissante au triclabendazole a été signalé dans le monde ces dernières années. Le praziquantel est une alternative en cure unique de 75 mg/kg/j en trois prises pendant une semaine au moins, de même que le bithionol en cure de 30 à 50 mg/kg/j pendant 3 à 4 semaines.

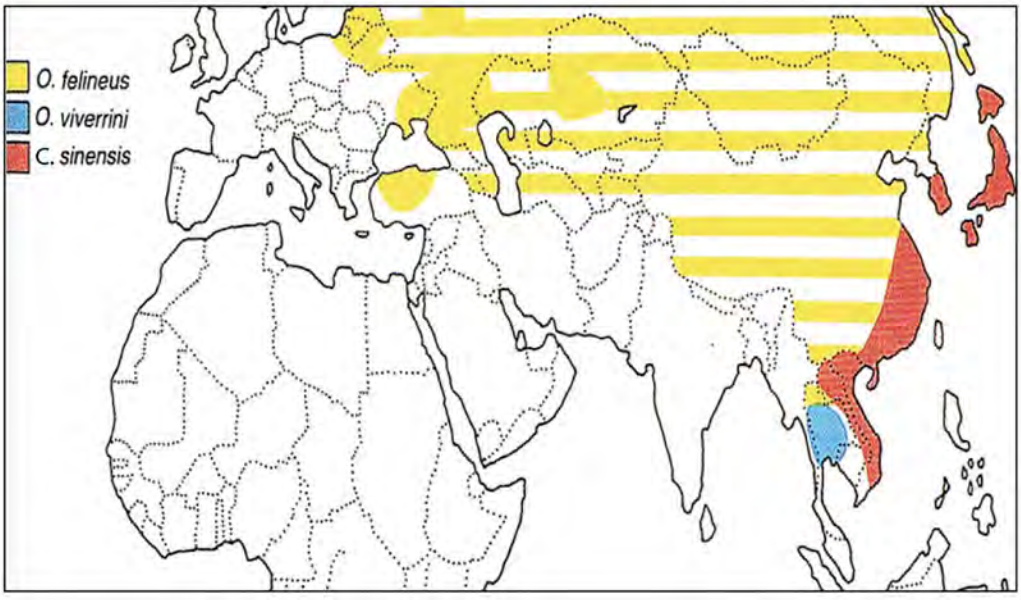
1.1.5. Prévention

La prévention des fascioloses passe par le déparasitage prophylactique des troupeaux par le triclabendazole, par le contrôle sanitaire du réseau d'eau des exploitations agricoles et par l'éviction de la consommation de salades crues et du khat. À l'exception de la cuisson, aucune mesure de décontamination des végétaux n'est efficace pour détruire les métacercaires.

1.2. Autres distomatoses hépato-biliaires ou petites douves du foie

Il s'agit de la **clonorchiose**, due à *Clonorchis sinensis*, et de l'**opistorchiose**, due à *Opisthorchis viverrini* ou à *Opisthorchis felineus*. Leur importance épidémiologique est bien moindre que celle des fascioloses puisqu'elles sont essentiellement inféodées à l'Asie du Sud-Est où elles sont hyperendémiques dans certaines zones (jusqu'à 80 % de la population est infectée). *O. viverrini* (principal réservoir : homme) est endémique au Laos, en Thaïlande (nord-est) et au Cambodge tandis qu'*O. felineus* (principal réservoir : chat) est présent en Europe, en Russie et en Asie (figure 2).

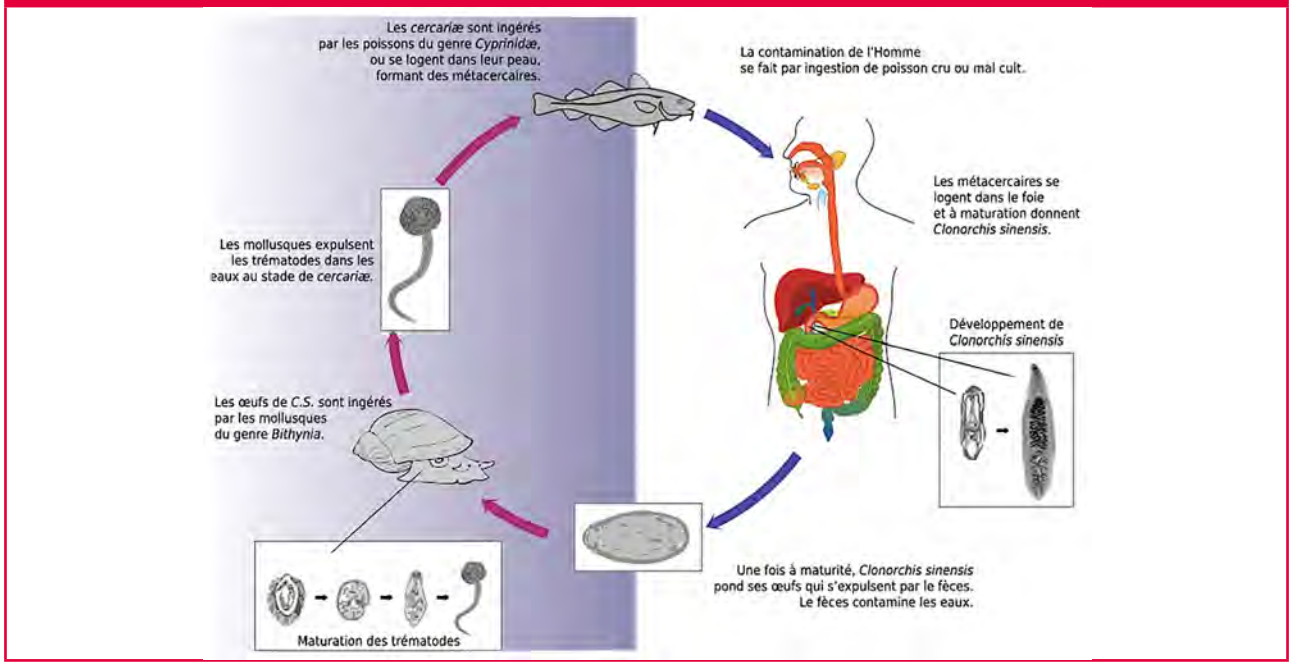
Figure 2. Répartition des opistorchioses et de la clonorchiose



Ces distomatoses sont également des anthropozoonoses à cycle complexe où l'homme s'infecte en ingérant des poissons crus ou insuffisamment cuits ou macérés et porteurs de métacercaires. Après ingestion, les larves se désenkystent au niveau duodénal pour devenir des douves adultes qui remontent directement les voies biliaires jusqu'aux canaux biliaires. La ponte débute un mois après la contamination et les œufs sont émis avec les selles avec possible contamination de l'eau douce. Les œufs embryonnés sont alors ingérés par les mollusques (photo 4), qui libéreront plus tard des cercaires libres dans l'eau douce. Ces cercaires iront s'enkyster sur le revêtement ou la chair de poissons d'eau douce que l'homme peut ingérer avec risque d'infection en l'absence d'une cuisson adéquate (figure 3).

Photo 4. Bithynia, hôte intermédiaire de *Clonorchis sinensis* (ANOFEL)

Figure 3. Cycle de la clonorchiose

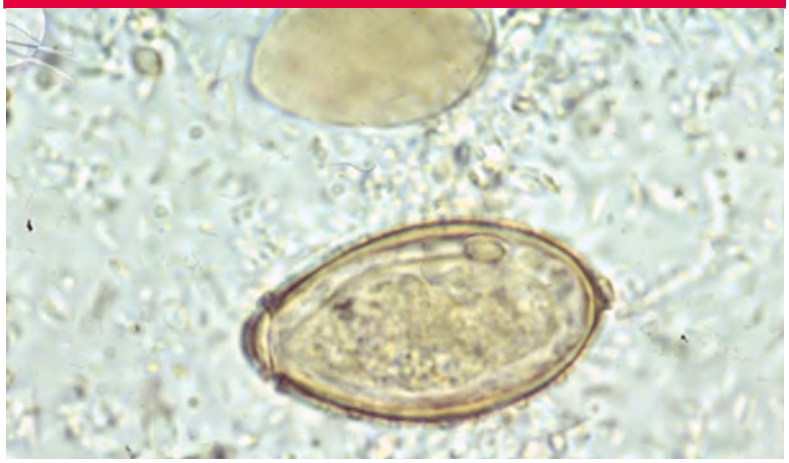


Les manifestations cliniques causées par ces petites douves du foie sont identiques et comparables à celles des fascioloses. La première phase, correspondant à la migration larvaire, est le plus souvent asymptomatique, accompagnée d'une hyperéosinophilie sanguine, mais des manifestations allergiques précoces peuvent se voir : urticaire… À la phase d'état, le tableau clinique découle des conséquences mécaniques et inflammatoires de la présence des douves adultes dans les voies biliaires : colique hépatique, angiocholite, pancréatite, cholestase chronique, polype biliaire, cirrhose biliaire secondaire, cholangite sclérosante, cancer des voies biliaires. Le constat d'une telle anomalie des voies bilaires en zone d'endémie ou chez un migrant doit faire évoquer ce diagnostic.

La confirmation à ce stade s'appuie sur la présence d'œufs dans les selles (photo 5), voire dans le liquide biliaire obtenu par voie endoscopique. La sérologie est positive à ce stade. Le traitement consiste en la prise de praziquantel à doses élevées : 75 mg/kg en une ou trois prises sur une seule journée.

La **dicrocoeliose**, due à *Dicrocoelium dendriticum*, est une distomatose hépatobiliaire animale, touchant les herbivores qui ingèrent des fourmis porteuses de métacercaires en Asie, Afrique et Europe. Elle est exceptionnellement pathogène chez l'homme, mais on peut identifier des œufs en transit intestinal chez des personnes ayant consommé des foies de mouton ou de bœuf infectés.

Photo 5. Œuf de *Clonorchis sinensis* dans les selles (ANOFEL)



2. Distomatoses intestinales

2.1. Épidémiologie

Les douves intestinales infectent l'homme, certains animaux domestiques (porc, chat, chien) et quelques oiseaux aquatiques. Ces anthropozoonoses de transmission alimentaire sévissent majoritairement sur le continent asiatique et en Afrique méditerranéenne. *Fasciolopsis buskii* est présent en Inde, dans le sud-est asiatique et en Chine ; *Heterophyes heterophyes* est également présent dans ces régions, en Egypte et au Proche-Orient ; *Metagonimus yokogawai* est endémique dans plusieurs pays asiatiques (Japon, Corée, Chine) et également présent en Russie et dans les Balkans.

Après excrétion par les hôtes définitifs (mammifères carnivores, homme ou oiseaux), le cycle aquatique implique deux hôtes intermédiaires successifs : un mollusque et un poisson ou une châtaigne d'eau douce (*F. buskii*) (figure 1). L'homme se contamine en les mangeant trop peu cuits.

2.2. Physiopathologie

Après une phase d'invasion asymptomatique de 3 semaines, les douves adultes siègent en position intestinale dans le grêle, pondent des œufs et meurent au bout de deux mois. Le pouvoir pathogène se limite à des lésions pariétales inflammatoires dépendantes du degré d'infestation.

2.3. Clinique

Ces distomatoses intestinales sont souvent asymptomatiques. Une infestation massive induit parfois une diarrhée fécale se majorant rapidement avec installation de nausées, de douleurs abdominales et d'un amaigrissement. Des atteintes myocardiques et cérébrales par embolisation ovulaire ont été rapportées. Une hyperéosinophilie sanguine est inconstante, et alors modérée du fait du caractère intraluminal des parasites. Les formes sévères s'accompagnent de signes biologiques de déshydratation et de malabsorption.

2.4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des œufs dans les selles.

2.5. Traitement

Le praziquantel à la dose de 40 mg/kg en une seule prise est très efficace.

2.6. Prévention

La cuisson prolongée des poissons suffit à détruire les métacercaires infestantes.

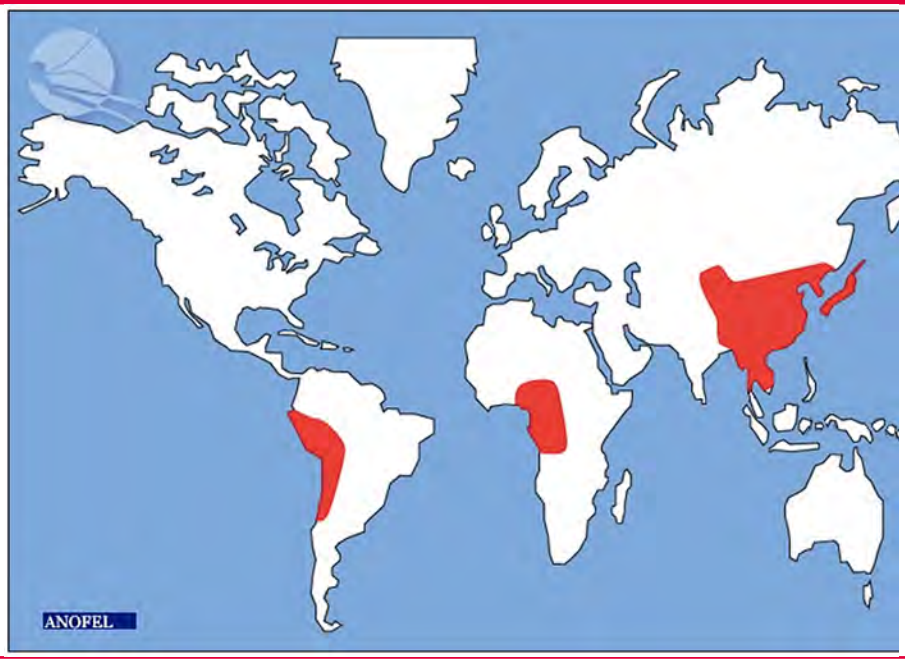
3. Distomatoses pulmonaires ou paragonimoses

3.1. Épidémiologie

Les distomatoses pulmonaires sont des affections rares. *Paragonimus westermani* est la plus fréquente, sévissant surtout dans l'est du continent asiatique, tandis qu'en Afrique, la principale espèce est *P. africanus*, inféodée à certains pays du golfe de Guinée et d'Afrique équatoriale. En Amérique latine, la majorité des cas observés provient d'Equateur (*Paragominus mexicanus*). Les rares observations autochtones d'Amérique du Nord concernent le sud-est des Etats-Unis (*Paragominus kellicotti*) (figure 4). D'autres espèces, mineures, sont parfois impliquées en pathologie humaine.

Les hôtes définitifs de *Paragonimus* spp. sont les chiens, les chats et divers carnivores. Les œufs sont émis dans les crachats et les selles. Leur éclosion libère des larves qui pénètrent chez l'hôte intermédiaire, un mollusque d'eau douce où s'effectue la transformation en cercaires. L'homme se contamine par l'ingestion de crustacés d'eau douce infestés, crus ou peu cuits (figure 1). Les métacercaires sont libérées au niveau duodénal, franchissent activement la muqueuse digestive, le péritoine, le diaphragme, la plèvre et les poumons pour s'implanter dans les bronchioles où elles deviennent adultes et y pondent les œufs.

Figure 4. Principaux foyers de paragonimose (ANOFEL)



3.2. Physiopathologie

Les œufs provoquent une réaction inflammatoire locale riche en polynucléaires éosinophiles qui évolue vers la nécrose et la fibrose du parenchyme pulmonaire. La migration d'œufs par voie sanguine vers d'autres viscères est possible.

3.3. Clinique

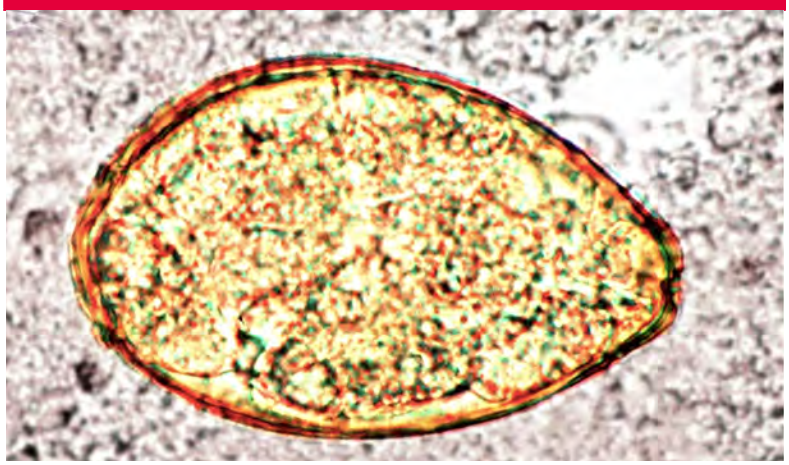
La paragonimose pulmonaire se traduit par une dégradation modérée de l'état général avec fébricule, des douleurs thoraciques modérées, une toux chronique peu productive et parfois des crachats hémoptoïques. L'évolution

émaillée de pneumonies bactériennes itératives et d'hémoptysies s'achève en insuffisance respiratoire chronique avec retentissement cardiaque droit. Des localisations aberrantes sont possibles : cerveau, abdomen, tissu sous-cutané.

3.4. Diagnostic

En phase initiale, la radiographie thoracique peut être normale ou montrer des opacités nodulaires et des infiltrats qui ont tendance à s'excaver, ainsi que des épanchements pleuraux dont la ponction révèle un liquide brun riche en éosinophiles. Plus tard, apparaissent des images de fibrose et des calcifications. La paragonimose se présente donc comme une tuberculose pulmonaire à bacilloscopies négatives et rebelle au traitement spécifique. Une hyperéosinophilie modérée est présente dans le sang et parfois dans l'expectoration. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'œufs dans les crachats, le liquide gastrique, le liquide pleural ou dans les selles (photo 6). Il existe une technique sérologique qui reste peu employée.

Photo 6. Œuf de *Paragonimus africanus* dans les selles. 90x55µm (ANOFEL)



3.5. Traitement

Le praziquantel est utilisé à la dose de 75 mg/kg/j en trois prises pendant 2 jours. Le bithionol en constitue l'alternative à raison de 30 mg/kg/j pendant 3 semaines.

3.6. Prévention

La cuisson des crustacés d'eau douce évite les paragonimoses.

Recommandations aux voyageurs

La prévention individuelle des distomatoses repose sur des règles d'hygiène alimentaire. Dans les régions d'endémie, il faut s'astreindre à ne pas consommer de végétaux aquatiques d'eau douce (herbes sauvages, jacinthe, lotus…) ou de poissons et de crustacés d'eau douce qui seraient ingérés crus, peu cuits ou marinés.

Chez un patient provenant d'une région d'endémie et en présence d'une hyperéosinophilie sanguine et d'une symptomatologie évocatrice d'une distomatose, se renseigner sur les pratiques culinaires qui ont été adoptées pendant le séjour.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.cdc.gov/parasites/fasciola/
http://www.cdc.gov/parasites/paragonimus/gen_info/faqs.html
https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-UCN-NTD-VVE-2021.2
https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-UCN-NTD-VVE-2021.4
https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-UCN-NTD-VVE-2021.5

Toxoplasmose

1. Physiopathologie et épidémiologie

1.1. Agent et cycle

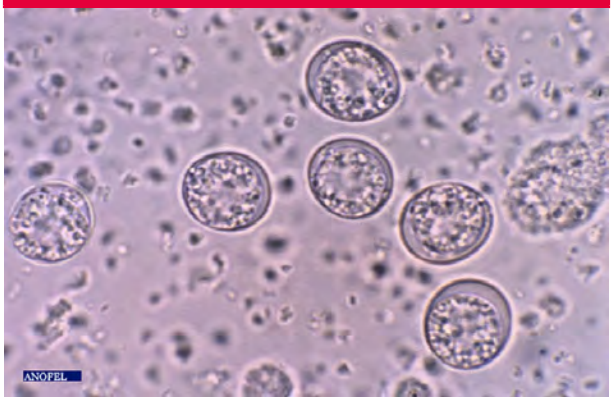
Toxoplasma gondii est un protozoaire ubiquiste de mammifères et d'oiseaux. Il peut se présenter sous 3 formes :

- Le trophozoïte ou tachyzoïte ou forme végétative est la forme invasive du parasite (photo 1). Parasite intracellulaire obligatoire, cette forme libre circule dans le flux sanguin lors de la primo-infestation toxoplasmique. Il se multiplie dans n'importe quelle cellule nucléée, en particulier au sein des cellules à fonction macrophagique. Il est impliqué chez l'homme dans la transmission materno-fœtale de la toxoplasmose ; au cours de la parasitémie, le placenta peut être colonisé par *T. gondii* et les trophozoïtes peuvent passer secondairement dans la circulation fœtale. La multiplication de ces tachyzoïtes est à l'origine des lésions observées au cours de la toxoplasmose congénitale.

Photo 1. Tachyzoïtes dans la moelle
(B. Couprie. Anofel)

- Les kystes apparaissent au cours de la phase secondaire de la toxoplasmose, lorsque se développe une réponse immunitaire spécifique. Ils sont formés par l'accolement dans la cellule hôte de quelques centaines à plusieurs milliers de toxoplasmes au métabolisme ralenti : les bradyzoïtes. Ils représentent la forme quiescente de l'infestation et leur persistance durant toute la vie de l'homme infesté caractérise la phase tertiaire de la toxoplasmose. Leur présence entretient l'immunité et n'engendre aucune réaction inflammatoire. Ils peuvent toutefois se réactiver à tout moment et libérer des tachyzoïtes. En cas d'immunodépression, ils expriment alors lors pouvoir pathogène (toxoplasmose maladie de l'immunodéprimé dont l'origine est généralement endogène).
- L'oocyste (photo 2) résulte du cycle de reproduction sexué de *T. gondii* chez ses hôtes définitifs : les félidés (figure 1). Après sa primo-infestation, le jeune chat peut rejeter dans son environnement plus de 10 millions d'oocystes par jours durant une période d'une quinzaine de jours, temps nécessaire au développement de son immunité. Si la température, l'hygrométrie et l'oxygénation dans le milieu extérieur sont favorables, ces oocystes deviennent infestant en 2 à 5 jours et peuvent le rester pendant un an.

Photo 2. Oocystes de toxoplasme
(M.L. Dardé. Anofel)

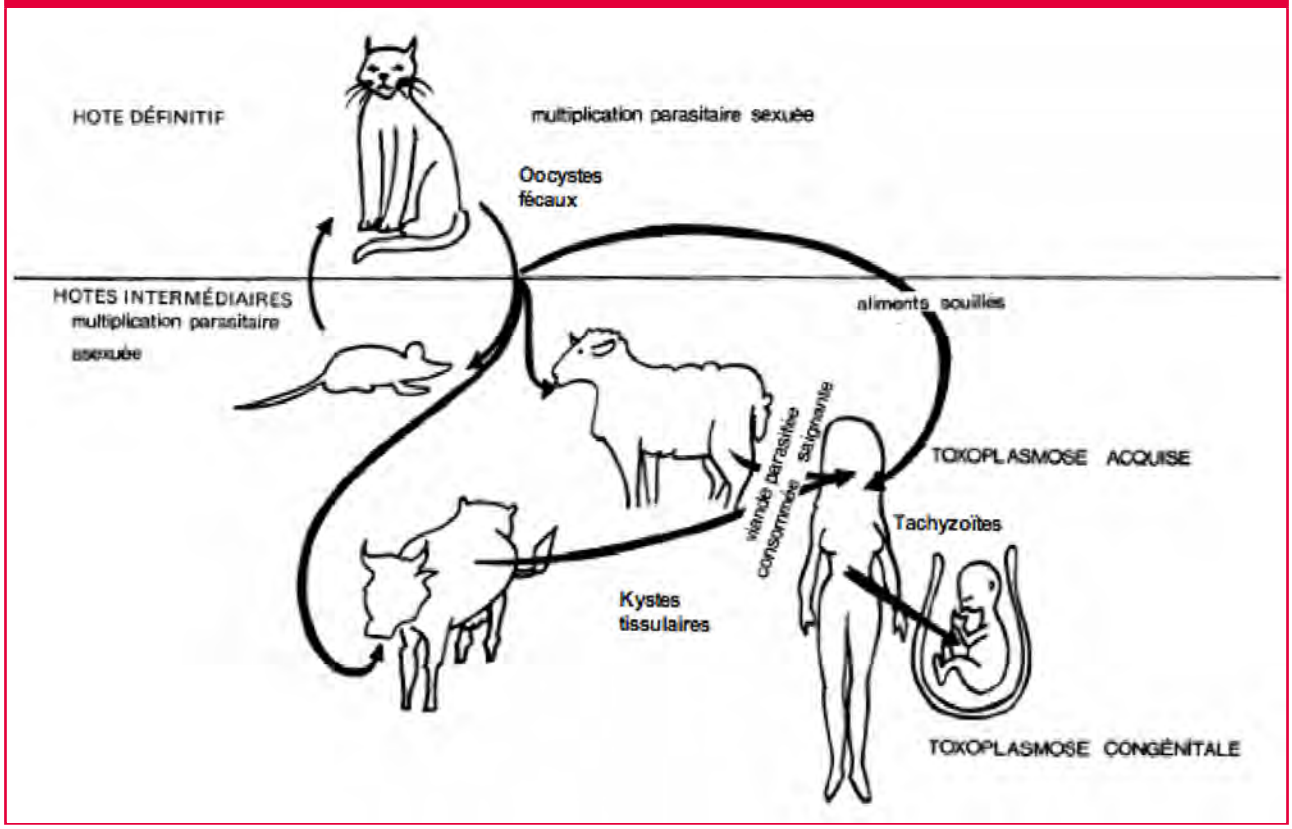


1.2. Transmission

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite qui peut toucher tous les mammifères (et les oiseaux) contaminés par voie orale :

- par absorption d'oocystes sporulés contenus dans les déjections de félidés, notamment des jeunes chats contaminant l'eau, les fruits ou les légumes ;
- plus généralement, par absorption de bradyzoïtes (kystes) contenus dans la viande (muscles) provenant d'animaux contaminés (moutons, chèvres…) et non détruits par une cuisson insuffisante. Dans les régions tropicales, en particulier d'Afrique et d'Amérique latine, l'infestation peut se faire à partir de viande de gibier ou d'oocystes parasitant des félidés sauvages. Certaines souches de parasites circulant dans cet environnement sont très virulentes et susceptibles de donner des toxoplasmoses graves, possiblement létales, chez l'immunocompétent.

Figure 1. Cycle de la toxoplasmose



1.3. Répartition

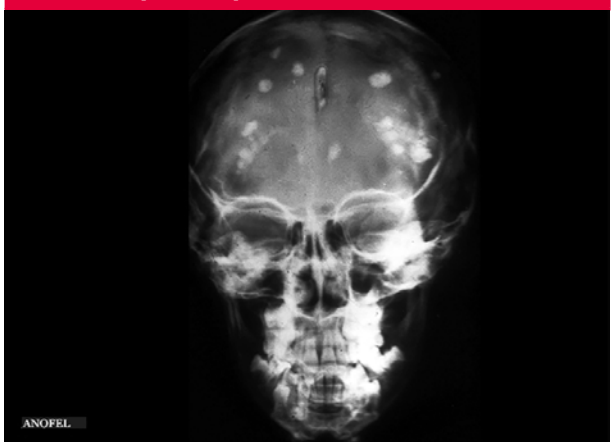
- Même si l'on manque encore d'études épidémiologiques dans de nombreuses régions, la séroprévalence de la toxoplasmose chez l'adulte apparaît très variable d'un pays à l'autre ou d'un continent à l'autre. Elle n'est pas clairement corrélée à la présence ou à l'absence de félidés. Elle est plus faible dans les climats chauds et secs que dans les climats humides.
- En Afrique, la prévalence est élevée, souvent > 50 %, dans les pays recouverts par les deux grands blocs forestiers (congolais et éburnéo-libérien). Elle est faible dans les états soudano-sahéliens.
- En Amérique latine, la prévalence est très élevée dans la région amazonienne, faible sur la côte Pacifique. Elle est globalement faible en Asie sauf en Indonésie.

2. Clinique

- La primo-infestation toxoplasmique est le plus souvent asymptomatique. Les formes apparentes bénignes associent fébricule, asthénie, polyadénopathie, surtout cervicale et syndrome mononucléosique.
- Il existe, plus rarement mais particulièrement en Amazonie, des formes sévères parfois létales, associant un syndrome infectieux grave à au moins une localisation viscérale dont la plus fréquente est pulmonaire.
- Chez le patient infecté par le VIH, la réactivation toxoplasmique se caractérise le plus souvent par des abcès cérébraux (image caractéristique en cocarde au scanner) responsables de signes de focalisation neurologique, se développant dans un contexte fébrile. Les autres localisations sont oculaires, en particulier à type de chorioréitinites (photo 3) (voir le chapitre « Infections oculaires »), pulmonaires (pneumopathies interstitielles). Les formes disséminées peuvent atteindre n'importe quel organe.
- La toxoplasmose congénitale est d'autant plus grave (risque d'avortement, de troubles majeurs du développement, d'hydrocéphalie, de calcifications cérébrales (photo 4), de syndrome infectieux ou hémorragique néonatal, évolutif et gravissime) que l'infestation du fœtus a lieu précocement. Toutefois, la transmission materno-fœtale est rare lors du premier trimestre de grossesse et exceptionnelle avant la sixième semaine. Si la primo-infestation a lieu au cours du troisième trimestre, le risque d'infestation fœtale est plus important mais ses conséquences sont généralement moins graves ; l'enfant peut naître indemne mais présenter secondairement un retard psychomoteur, des convulsions, ou développer une choriorétinite pouvant conduire à la cécité (photo 3).

Photo 3. Choriorétinite toxoplasmique
(K. Fillacier. Anofel)

Photo 4. Calcifications cérébrales toxoplasmiques chez l'enfant (Anofel)



3. Diagnostic

- Le diagnostic de la primo-infection toxoplasmique repose sur la sérologie. Chez la femme en âge de procréer, il est utile de disposer d'une sérologie. Sa positivité permet d'envisager une grossesse sans crainte de primo-infestation.
- Si aucune sérologie n'est disponible avant la grossesse, cet examen sera réalisé dès que possible chez la femme enceinte : la présence d'IgG, en l'absence d'IgM, signe une infestation ancienne et permet de rassurer la patiente; la présence d'IgM lors du premier prélèvement ne signe pas forcément une primo-infestation très récente, les IgM pouvant persister à des taux significatifs pendant plusieurs mois. Un index d'avidité des IgG élevé écartera l'hypothèse d'une primo-infection dans les 3 à 4 mois précédents. A défaut, un second prélèvement 15 jours plus tard permettra d'évaluer la cinétique des anticorps : en cas de primo-infestation très récente, on notera une ascension du titre des IgG entre ces deux prélèvements ; enfin, si le premier prélèvement réalisé durant la grossesse est totalement négatif, une poursuite du suivi sérologique s'impose (voir le paragraphe Prévention).
- Chez l'immunodéprimé, une sérologie positive permet juste d'envisager le diagnostic comme possible. Il sera affirmé par les données cliniques, l'imagerie et la recherche directe du parasite (colorations optiques ou PCR).

4. Traitement

- Le traitement des formes évolutives des patients immunodéprimés, des formes graves de l'immunocompétent, de la toxoplasmose congénitale, de la femme enceinte avec un diagnostic anténatal positif ou en cas de séroconversion du troisième trimestre de la grossesse, repose sur une bithérapie *per os* associant la pyriméthamine (50 à 75 mg/j chez l'adulte et 1 mg/kg/j chez l'enfant) et la sulfadiazine (4 à 6 g/j chez l'adulte et 150 mg/kg/j chez l'enfant). Le cotrimoxazole à 10/50 mg/kg/j peut aussi être utilisé. Il faut toujours associer de l'acide folinique pour prévenir les effets secondaires hématologiques.
- En cas de primo-infestation au premier trimestre de la grossesse on prescrira de la spiramycine (6 à 9 MUI/j) à poursuivre jusqu'à l'accouchement si le diagnostic anténatal est négatif.

5. Prévention

- Femme enceinte non immunisée : éviter les contacts avec les jeunes chats, ne manger que de la viande très cuite ou la congeler au moins 3 jours en dessous de - 18 °C, laver et rincer soigneusement les crudités et les fruits. Réaliser un suivi sérologique mensuel durant la grossesse pour dépister une éventuelle séroconversion et mettre alors en route un traitement et un suivi adapté.
- Patient immunodéprimé par une infection VIH : prophylaxie par prise quotidienne de triméthoprime-sulfaméthoxazole (1 cp/j à 80/400 mg chez l'adulte) (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

OMS :
https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/294922/Factsheet-Toxoplasmosis-fr.pdf

Toxoplasmose cérébrale/VIH (CLS-ANRS) :
https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/experts-vih_infections.pdf

CD Anofel 4 (photos) :
http://www.eanofel.fr/4daction/w3_CatVisu/fr/accueil.html?wCatIDAdmin=1079

Mycoses profondes tropicales

1. Histoplasmose

1.1. Épidémiologie

L'histoplasmose est présente partout dans le monde sauf en Antarctique, avec des régions de plus forte prévalence (figures 1 et 2). Elle est due à un champignon dimorphique, *Histoplasma capsulatum* qui possède deux variétés infectantes pour l'homme : *H. capsulatum* var. *capsulatum* et *H. capsulatum* var. *duboisii*. Il n'y a pas de transmission interhumaine. Il existe une nette prédominance masculine de l'infection (4/1). *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* a été isolé à partir de sols acides, riches en azote, enrichis en déjections d'oiseaux ou de chauve-souris. Les conidies de ce champignon contaminent l'homme par inhalation. Les activités à risque sont celles en contact avec les sols contenant des conidies : spéléologie, visites de grotte, agriculture, travaux d'excavation ou de construction. Les patients immunodéprimés infectés par le VIH, transplantés d'organe, sous corticoïdes ou sous anti-TNFα sont également à risque. La mortalité d'une forme disséminée dans ce contexte est proche de 20 %. La variété *duboisii*, cause de l'histoplasmose dite africaine, a été seulement détectée en Afrique et à Madagascar et sa prévalence est probablement sous-estimée. Cette infection survient en majorité chez l'immunocompétent qui a séjourné longtemps en zone d'endémie mais peut se développer chez des patients atteints par le VIH avec des $CD4^+ < 200/mm^3$.

Figure 1. Zones de prévalence d'histoplasmose à *H. capsulatum*
(ANOFEL 4)

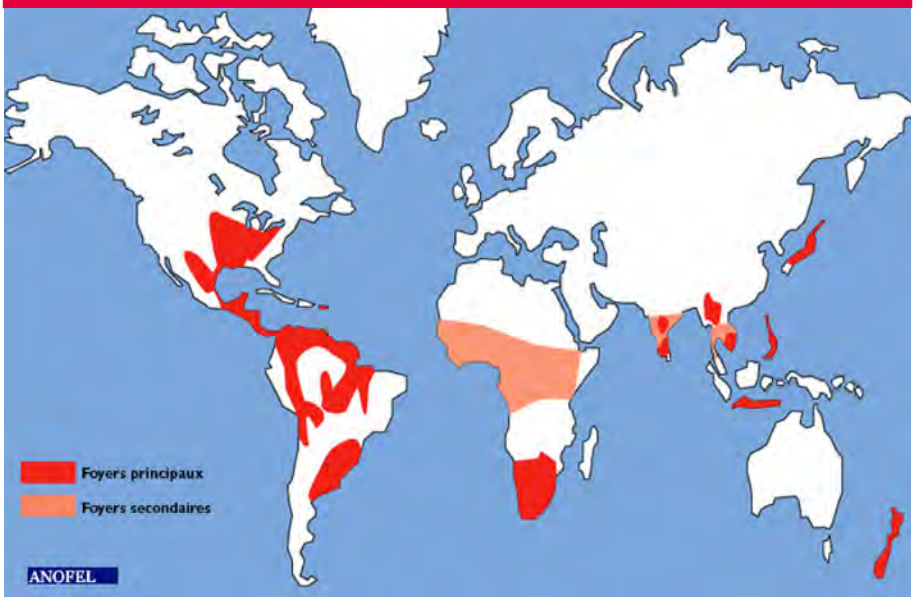


Figure 2. Zones de prévalence d'histoplasmose à *H. duboisii* (ANOFEL 4)

1.2. Physiopathologie

La principale porte d'entrée de l'infection est respiratoire (rarement cutanée ou digestive) par inhalation de microconidies qui pénètrent jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Les conidies sont ensuite phagocytées par les macrophages alvéolaires où elles se changent en levures. Celles-ci y survivent grâce à l'alcalinisation des phagolysosomes et s'y multiplient. Elles se disséminent ensuite via le système réticuloendothélial. Les cellules dendritiques sont impliquées dans la reconnaissance des levures, leur phagocytose et le déclenchement de la réponse immune cellulaire. L'activation de l'immunité cellulaire nécessite 15 jours au stade de primo-infection. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées en réponse à l'infection comme le TNF-α, l'INF-γ (primo-infection et infection secondaire) et l'IL-12 (primo-infection). D'autres cytokines comme l'IL-17, l'IL-23 et l'IL-10 régulent cette réponse inflammatoire.

Les lymphocytes $CD4^+$ jouent un rôle plus important dans le contrôle de l'infection que les $CD8^+$. Les patients atteints par le VIH possèdent un déficit qualitatif des macrophages corrélé au déficit quantitatif lymphocytaire T $CD4^+$. Il en résulte une croissance des levures plus rapide dans les macrophages. De plus, la protéine virale gp 120 du VIH est un facteur d'inhibition de fixation des levures aux macrophages.

1.3. Clinique

Les deux variétés se distinguent cliniquement. Cependant, quel que soit la variété, l'histoplasmose est pourvoyeuse de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) chez l'immunodéprimé.

Le principal diagnostic différentiel de l'histoplasmose est la tuberculose.

1.3.1. Histoplasmose américaine (var. *capsulatum*)

L'incubation est de 14 jours en médiane (7-21 j). L'infection est asymptomatique ou peu symptomatique dans ≥ 90 % des cas, ne nécessitant aucun traitement. Des calcifications spléniques ou pulmonaires (photo 1), ainsi que des nodules pulmonaires peuvent apparaître plusieurs années après la primo-infection. Quand l'infection est symptomatique, trois formes la caractérisent (tableau 1).

Photo 1. Granulomes pulmonaires calcifiés séquellaires d'une histoplasmose à *H. capsulatum*

Tableau 1. Formes cliniques d'histoplasmose var. *capsulatum*

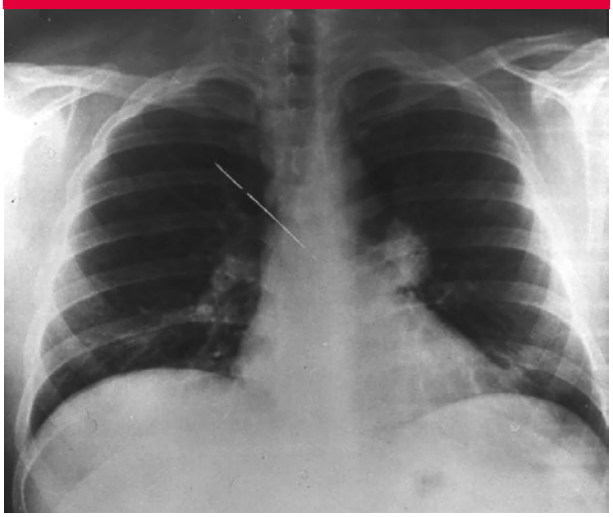
	Pulmonaire aiguë	**Pulmonaire chronique**	**Disséminée**
Terrain	Immunocompétent	Pathologie pulmonaire préexistante	Immunodéprimé
Durée des symptômes	< 10 j	Plusieurs semaines	Aiguë, subaiguë ou chronique
Clinique	Pneumonie communautaire, douleurs thoraciques	Altération de l'état général, aggravation des signes respiratoires existants, hémoptysie	Fièvre, signes cutanéo-muqueux, respiratoires, neuroméningés, hépato-splénomégalie, pancytopénie
Radiographie thoracique	Infiltrats lobaires ou diffus, adénopathies médiastinales	Lésions cavitaires et infiltrats prédominants dans les sommets	Pneumopathie interstitielle diffuse

Histoplasmose pulmonaire aiguë

Elle se manifeste par des signes d'infection respiratoire basse non spécifiques : toux, fièvre, frissons, dyspnée, douleurs thoraciques. Elle est parfois associée à des arthralgies ± un érythème noueux ± un érythème polymorphe ± une péricardite (6 %). L'examen clinique est pauvre. La résolution est spontanée en < 10 jours. La radiographie thoracique montre des infiltrats localisés ou diffus avec fréquemment la présence d'adénopathies médiastinales (photo 2). Celles-ci peuvent évoluer pour leur propre compte : une fois fibrosées, elles réalisent au maximum un tableau de médiastinite fibrosante (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

Chez l'immunodéprimé, les âges extrêmes ou lors d'un inoculum massif, des formes fulminantes avec miliaire et insuffisance respiratoire aiguë peuvent survenir.

Photo 2. Infiltrat pulmonaire et adénopathies médiastinales à *H. capsultum*



Histoplasmose pulmonaire cavitaire chronique

Elle atteint plus souvent les hommes > 50 ans et survient sur des pathologies pulmonaires chroniques, notamment l'emphysème. Elle se manifeste par une aggravation de la dyspnée, de la fièvre, de la toux, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des douleurs thoraciques voire des hémoptysies. La radiographie thoracique montre des infiltrats pulmonaires bilatéraux apicaux évoluant vers la cavitation sans adénopathies (photo 3). La résolution est spontanée dans 10 à 60 % des cas. Le risque de rechute est important.

Photo 3. Histoplasmose fibro-nodulaire et cavitaire du poumon à *H. capsultum*

Histoplasmose disséminée

Lors des formes disséminées, se pose la question de la réinfection ou de la réactivation, car ces formes surviennent principalement chez les patients immunodéprimés et rarement chez les immunocompétents âgés > 55 ans ou < 1 an. La mortalité spontanée est proche de 100 %.

Les facteurs de risque sont :
- l'infection par le VIH ;
- la transplantation d'organes ;
- les hémopathies malignes lymphoïdes ;
- la corticothérapie et anti-TNF-α ;
- le déficit en récepteur IFN-γ/le syndrome hyper Ig-M.

Dans les formes aiguës, le tableau clinique associe :
- fièvre, altération de l'état général ;
- signes respiratoires : pneumopathie interstitielle diffuse ;
- signes cutanés : ulcérations muqueuses, nodules cutanés (photos 4 et 5) ;
- hépato-splénomégalie ± ictère ;
- polyadénopathies cervicales ;
- insuffisance surrénalienne ;
- méningo-encéphalite (5-20 %) ;
- parfois tableau de choc ;
- pancytopénie, syndrome d'activation macrophagique.

Les facteurs de mauvais pronostic sont une albuminémie < 35 g/l et l'élévation de la créatinine.

Les formes subaiguës associent hépato-splénomégalie et ulcères pharyngés. Il peut exister des atteintes focales : tube digestif, système nerveux central (SNC), endocarde, surrénales.

Dans les formes chroniques, la fièvre est présente dans < 30 % des cas, les ulcères oro-pharyngés dans 50 % des cas (diagnostic différentiel : cancer ORL). Il n'y a habituellement pas d'atteinte d'organe à ce stade.

Photos 4 et 5. Histoplasmose cutanéo-muqueuse

1.3.2. Histoplasmose africaine (var. *duboisii*)

Les manifestations générales sont inexistantes ou tardives. La fièvre est plus fréquente chez l'immunodéprimé. Les localisations viscérales par ordre de fréquence sont :
- cutanées : au niveau de la face et du tronc, papules ou nodules bruns ombiliqués qui peuvent évoluer vers la fistulisation et l'ulcération (photo 6) ;
- osseuses : abcès froids, pseudo-tuberculeux et lacunes à l'emporte-pièce (photo 7) principalement au niveau des côtes, des vertèbres et du crâne ;
- ganglionnaires : adénopathies périphériques indolores, fermes et volumineuses (photo 8) ; elles se retrouvent le plus souvent dans les formes disséminées ;
- pulmonaires sous formes de nodules et d'excavations ;
- le cœur et le système nerveux central sont des localisations rares.

Chez l'immunocompétent, les lésions se localisent au niveau pulmonaire alors que l'infection a significativement plus de chances d'être disséminée chez l'immunodéprimé.

Photo 6. Papulo-nodules cutanés au cours de l'histoplasmose à *H. duboisii*
(M. Develoux)

Photo 7. Radiographie d'ostéite du bras à *H. duboisii*

Photo 8. Adénopathies cervicales au cours de l'histoplasmose à *H. duboisii*
(G. Lorre, Anesthésie-Réanimation, CHG La Roche-sur-Yon)

1.4. Diagnostic

À cause du danger potentiel d'infestation par inhalation des conidies, la manipulation des cultures doit se faire en laboratoire P3.

1.4.1. Microbiologique et histologique

Tous les types de prélèvements peuvent permettre d'identifier le champignon (tableau 2). Le lavage broncho alvéolaire (LBA) est supérieur à l'aspiration bronchique et *a fortiori* à l'expectoration pour le diagnostic d'histoplasmose pulmonaire. La recherche de levures par leucocytoconcentration peut être utile au cours du SIDA (positif dans 55-90 % des cas). Un examen direct de la moelle, une myéloculture ou une biopsie médullaire sont positifs dans 70-75 % des cas d'histoplasmoses disséminées. La meilleure technique d'hémoculture est la lyse-centrifugation (Isolator®) qui aide à mettre en évidence les microorganismes intracellulaires. Les cultures du LCR sont positives dans seulement 25 % des cas.

Histoplasma est un champignon dimorphique, qui possède une forme mycélienne à 25 °C et une forme levure à 37 °C. Les cultures sur tube doivent être gardées > 1 mois.

La mise en évidence des formes levures par examen direct est fonction de la densité du parasitisme, de l'état immunitaire (réponse cellulaire) et du produit pathologique étudié (photo 9). Les deux variétés d'*Histoplasma capsulatum* possèdent des différences morphologiques à la phase levure (tableau 3) et sont non différenciables à la phase mycélium.

En anatomopathologie, la variété *duboisii* est associée à des lésions granulomateuses nécrotiques (photo 10). La variété *capsulatum* est détectable dans les tissus par des colorations spécifiques.

Les colorations utilisées sont :
- frottis + lames de cytocentrifugation colorées au May-Grünwald-Giemsa (MGG) ;
- coupes colorées : acide périodique-Schiff (PAS) et imprégnation argentique type Gomori-Grocott ; colore peu ou mal à l'hémalun-éosine-safran (HES).

Photo 9. Grandes levures d'*H. duboisii* à l'examen direct de pus

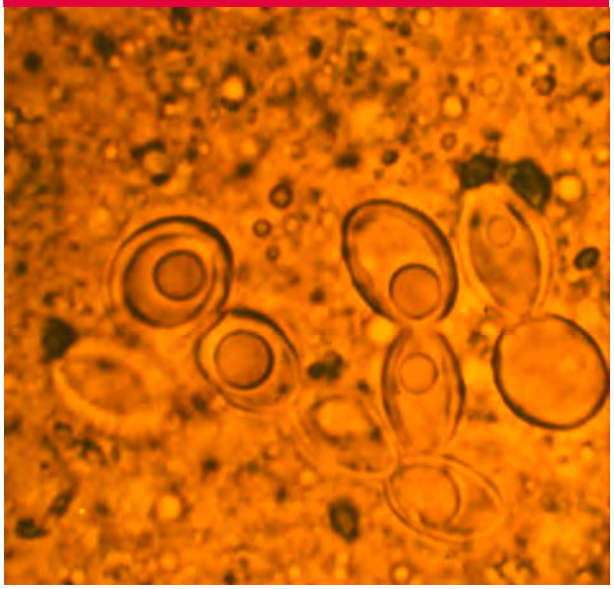


Photo 10. Réaction granulomateuse et grandes levures d'*H. duboisii* à la biopsie cutanée. Coloration HES x 200
(J. Chandenier, Parasitologie-Mycologie, CHU de Tours)

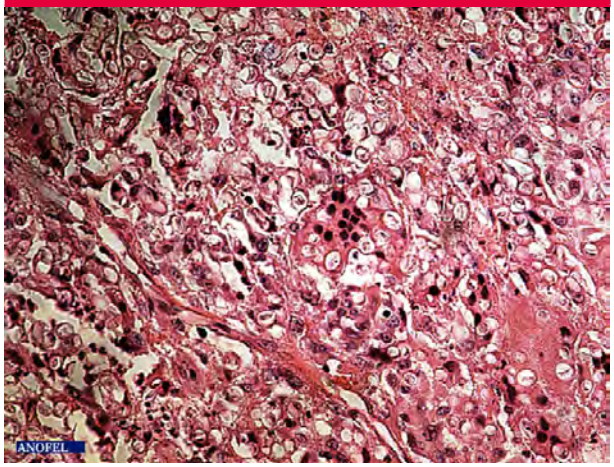


Tableau 2. Utilité des moyens diagnostiques en fonction de la forme clinique d'histoplasmose var. *capsulatum*			
	Pulmonaire aiguë	**Pulmonaire chronique**	**Disséminée**
Examen direct	±	±	+
Culture	±	+	++
Hémoculture/Leucoconcentration	-	-	++
Histopathologie	/	-	++
Sérologie (anticorps)	+	++	+
Antigène	±	-	++

1.4.2. Détection anticorps-antigènes

La détection d'anticorps est la technique de référence pour le diagnostic sérologique d'histoplasmose. La spécificité est proche de 95-99 %. La sensibilité est faible dans les 4-8 semaines du début de l'infection et chez l'immunodéprimé. Par fixation du complément, le titre doit être ≥ 1/32 sur sérum unique pour qu'une histoplasmose soit suspectée ou doit être augmenté de quatre fois le titre sur deux sérums à 15 jours d'intervalle. L'autre test courant est l'immunoprécipitine. Il existe des réactions croisées avec d'autres champignons dimorphiques : *B. dermatitidis, P. brasiliensis, C. immitis, T. marneffei*.

La détection d'antigène dans le sérum, les urines ou le LBA a une sensibilité supérieure dans les infections aiguës et disséminées. Elle est utile au suivi : 90 % des rechutes auront une augmentation des titres.

L'antigène galactomannane aspergillaire peut être positif dans les histoplasmoses disséminées.

Le 1,3-β-D-glucane se positive dans les infections à *H. capsulatum*. Cependant, sa faible spécificité et les nombreux faux négatifs ne permettent pas de recommander son utilisation dans la démarche diagnostique de l'histoplasmose.

Tableau 3. Différences entre variants *capsulatum* et *duboisii* d'*H. capsulatum* pour leur identification dans les prélèvements biologiques		
	Var. *capsulatum*	**Var. *duboisii***
Morphologie	Levures ovales	Levures ovoïdes, en forme de citron, restant attachées entre elles en forme de 8
Taille	2-4 µm	7-15 µm
Au niveau tissulaire	Libres ou dans les macrophages	Dans le cytoplasme des cellules géantes

1.5. Traitement. Évolution

(voir le chapitre « Antifongiques »)

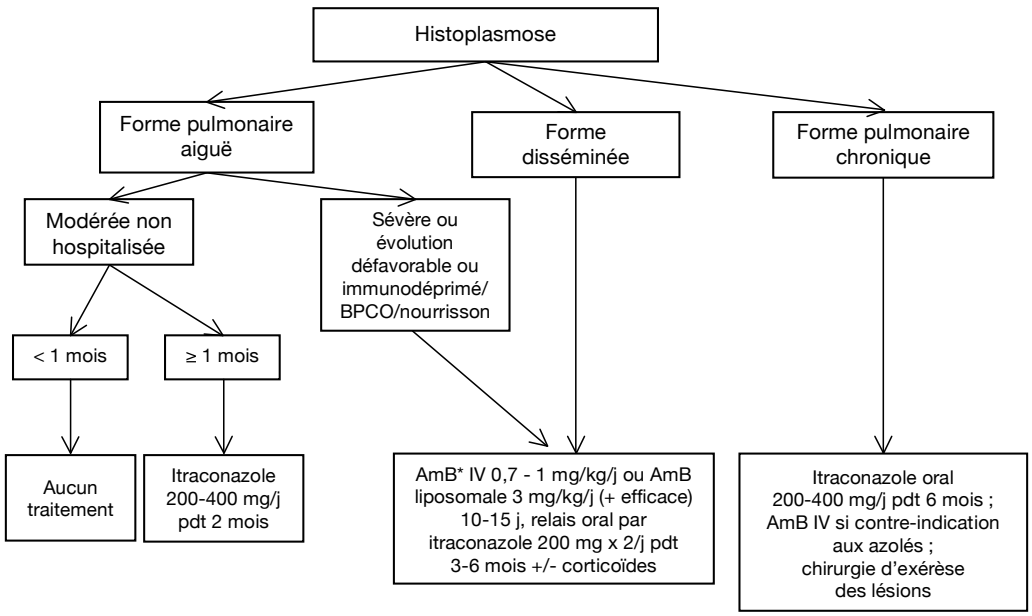
Les indications de traitements sont groupées dans le tableau 4 et la figure 3. Les recommandations sont généralement faites pour le variant *capsulatum* ; par extrapolation on peut les étendre au variant *duboisii*.

Tableau 4. Indications de traitement de l'histoplasmose

Indication	Formelle	Incertaine	Non indiqué
Pulmonaire	Aiguë, diffuse, modérément sévère ou sévère Chronique, cavitaire	Aiguë focale Symptomatique peu sévère ≥ 1 mois Asymptomatique Adénopathies médiastinales	Nodule pulmonaire Symptomatique peu sévère < 1 mois Fibrose médiastinale Broncholithiase
Disséminée	Toutes	–	–
Système nerveux central	Toutes	–	–

Les principales molécules utilisées sont l'itraconazole et l'amphotéricine B (AmB) ; les posologies sont indiquées dans la figure 3. Les autres azolés ne sont pas recommandés en première intention. Le posaconazole a démontré son efficacité en traitement de sauvetage. L'histoplasmose est pourvoyeuse d'syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS) au moment du rétablissement de l'immunité chez le sujet atteint par le VIH, son traitement est donc impératif avant l'introduction des antirétroviraux. Une prophylaxie primaire par itraconazole 200 mg/j est recommandée en zone d'endémicité (> 10 cases/100 patient-année) pour les patients immunodéprimés notamment ceux atteints par le VIH avec des $CD4^+ < 150/mm^3$. Une prophylaxie secondaire à la même posologie est recommandée tant que dure l'immunodépression.

Figure 3. Traitement de l'histoplasmose



* Amphotéricine B

2. Emergomycoses

2.1. Épidémiologie

Les emergomycoses sont des infections fongiques dues à des champignons dimorphiques du genre *Emergomyces* identifié en 2017. Elles surviennent chez l'immunodéprimé. Parmi les espèces impliquées, *Emergomyces africanus* est la plus fréquente en pathologie humaine. Elle est responsable de formes disséminées dans des stades avancés d'infection par le VIH. Des cas sont de plus en plus souvent rapportés en Afrique australe, en particulier en Afrique du Sud.

2.2. Clinique

La présentation rappelle celle de l'histoplasmose disséminée du SIDA avec un particulière fréquence des localisations cutanées.

2.3. Diagnostic

Les formes levures sont similaires à celles d' *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*, les cultures rappellent celles de *Sporothrix* spp. Le diagnostic étiologique repose sur les méthodes moléculaires

2.4. Traitement

Il est calqué sur celui de l'histoplasmose disséminée de l'immunodéprimé.

3. Cryptococcose

3.1. Épidémiologie

Le genre *Cryptococcus* comprend deux espèces cliniquement pertinentes : *neoformans* et *gattii*. *C. neoformans* est un pathogène opportuniste dont le facteur de risque principal est l'immunodépression cellulaire (VIH, transplantation d'organe, cancer, corticothérapie). La cryptococcose à *C. neoformans* est la 4e pathologie opportuniste associée au SIDA. Son incidence est plus élevée dans certains pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est. La répartition de *C. neoformans* est cosmopolite avec un réservoir représenté par les fientes de pigeons et de poulets. *C. gattii* est pourvoyeur d'infections dans les régions tropicales et subtropicales. L'infection est fortement prévalente en Australie du Nord, en Amérique du Sud, dans certaines zones des Etats-Unis, d'Afrique et d'Asie. Cependant, elle a plus récemment été décrite également dans des zones tempérées comme la Colombie Britannique (Canada) et la région Nord-Ouest des Etats-Unis (figure 4). Les cas européens semblent plutôt être des cas d'importation. *C. gattii* a été retrouvé dans le sol et dans plus de 50 espèces d'arbres dont des eucalyptus. Contrairement à *C. neoformans*, infection opportuniste fréquente au cours du VIH-SIDA en milieu tropical, *C. gattii* infecte essentiellement l'immunocompétent (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

Figure 4. Distribution géographique des cas de cryptococcose à *C. gattii*

3.2. Physiopathologie

La voie de contamination est l'inhalation. Pour *C. neoformans*, il existe une phase de latence dans les macrophages. À la faveur d'une immunodépression, une dissémination hématogène survient avec atteinte du système nerveux central. Les lymphocytes $CD4^+$ et $CD8^+$ sont indispensables au contrôle de l'infection car directement fongistatiques. Les $CD4^+$ permettent la formation de granulome et donc préviennent la dissémination.

Peu de données sont disponibles concernant la physiopathologie de l'infection à *C. gattii*. Celle-ci serait un évènement aigu et non une réactivation comme peut l'être la cryptococcose à *C. neoformans*. Un lien direct a été établi entre la source environnementale et l'infection. La durée d'incubation est difficile à préciser mais varie de plusieurs semaines à plusieurs mois (< 1 an).

3.3. Clinique

Les deux formes cliniques sont la cryptococcose neuro-méningée et pulmonaire. L'atteinte pulmonaire est plus fréquente chez l'immunocompétent (60 %), alors que chez l'immunodéprimé, l'atteinte neuro-méningée prédomine (80 %), avec un risque de dissémination dans plus de 50 % des cas. Dans les formes neuroméningées, les cryptococcomes peuvent ou non s'associer à une méningite chronique. Il peut également exister une hydrocéphalie avec ou sans cryptococcome. Dans les formes pulmonaires, la radiographie thoracique montre des foyers alvéolaires ou interstitiels ainsi que des cryptococcomes. Le risque de développer des cryptococcomes est plus important avec *C. gattii* qu'avec *C. neoformans*.

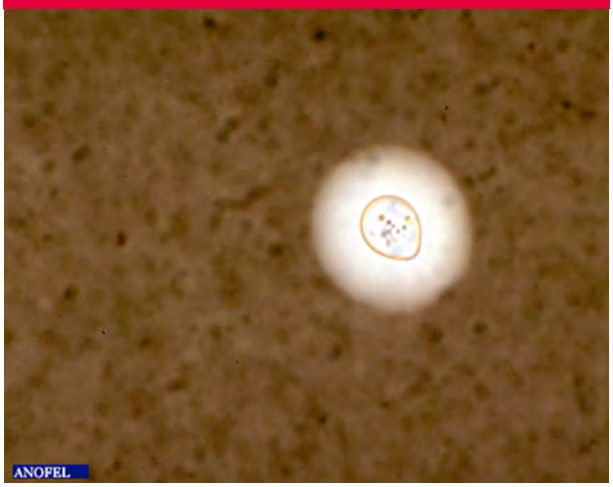
Des localisations cutanées (photo 11) peuvent exister, principalement après traumatisme local, surtout en association avec *C. neorformans* (sérotype D).

Photo 11. Cryptococcose cutanée au cours du SIDA
(Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice)

3.4. Diagnostic

La cellularité du liquide céphalo-rachidien (LCR) est souvent faible (moins de 10 éléments). L'hyperprotéinorachie et l'hypoglycorachie sont modérées et inconstantes. L'encre de Chine est la méthode classique pour identifier les levures encapsulées du genre *Cryptococcus* à l'examen direct mais ne permet pas la distinction entre *C. neoformans* et *C. gattii* (photo 12). Les kits de détection d'antigène, plus sensibles que l'encre de Chine ou la culture dans le LCR ou le sang, ne permettent pas non plus la différenciation entre les deux espèces et sont moins sensibles dans le cas de patients non infectés par le VIH. La culture reste l'examen de référence pour différencier les deux espèces (sérotype B, C pour *C. gattii* ; A, D pour *C. neoformans*) grâce à des milieux spéciaux ou par génotypage.

Photo 12. Levure encapsulée de cryptocoque dans le LCR. Coloration par l'encre de Chine
(Parasitologie-Mycologie, CHU de Rennes)



3.5. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antifongiques »)

- Le traitement des cryptococcoses repose sur l'amphotéricine B, la flucytosine et le fluconazole. Les modalités sont résumées dans le tableau 5. En cas d'infection à VIH associée, il existe un risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immune.
- La réponse au traitement des atteintes neuro-méningées de l'infection à *C. gattii* est généralement retardée par rapport à *C. neoformans* et nécessite plus souvent un recours à la neurochirurgie. Il est indispensable de mesurer la pression du LCR régulièrement pour poser l'indication d'évacuations itératives de LCR afin de contrôler l'hydrocéphalie.
- Les séquelles oculaires de l'infection à *C. gattii* allant jusqu'à la cécité sont classiques, surtout en Papouasie-Nouvelle Guinée. La mortalité varie selon les pays, les formes cliniques et le statut immunitaire ; pour la forme neuro-méningée chez l'immunocompétent, elle peut atteindre 40 %.

Tableau 5. Traitement de la cryptococcose

Forme clinique	Traitement
Neuro-méningée Méningite seule	Association AmB déoxycholate (0,7-1 mg/kg/j) ou AmB liposomale (3-4 mg/kg/jIV) + flucytosine (25 mg/kg x4/j) x 2 semaines puis relais *per os* par fluconazole 400-800 mg/j x 8 semaines puis 200-400 mg/j x 6-12 mois
Cryptococcome unique	Contrôle de l'hypertension intracrânienne si chirurgie, traitement plus court
Cryptococcomes multiples	Traitement prolongé, dérivation ventriculaire si hydrocéphalie, corticothérapie indiquée si effet de masse
Pulmonaire Cryptococcome unique, de petite taille ou pneumonie isolée Cryptococcomes de grande taille ou multiples	Fluconazole *per os* 400 mg/j x 6-12 mois association AmB déoxycholate (0,7-1 mg/kg/j) ou AmB liposomale (3-4 mg/kg/j IV) + flucytosine (25 mg/kg x 4/j) x 4-6 semaines, puis relais par fluconazole (400-800 mg/j) x 6-18 mois ; chirurgie si échec clinique à 4 semaines de traitement médical ou compression de structures vitales

AmB : amphotéricine B

4. Sporotrichose

4.1. Épidémiologie

Sporothrix schenckii sp. *complex* regroupe différentes espèces identifiées grâce à la biologie moléculaire dans des régions du globe variées. En plus de *S. schenckii stricto sensu*, il s'agit de *S. albicans*, *S. brasiliensis* (au Brésil), *S. mexicana* (au Mexique), *S. globosa* (au Royaume-Uni, Japon, en Espagne, Italie, Chine, Inde et aux Etats-Unis). Ces champignons sont dimorphiques, telluriques, présents dans les débris végétaux. La répartition géographique du complexe *S. schenckii* est mondiale, principalement dans les régions chaudes ou tropicales (figure 5).

Trois voies de contamination ont été rapportées :

- inoculation dans un contexte traumatique, par exemple par des épines (roses), échardes, végétaux divers. Les activités exposées sont celles en contact avec la terre, les végétaux (agriculteurs, fleuristes…) ainsi que les vétérinaires et les personnels de laboratoire ;
- inhalation, rarement ;
- zoonose : transmission par des griffures ou morsures d'animaux ; dans ce cas, l'infection a été rapportée plus fréquemment chez des femmes.

Figure 5. Distribution des cas de sporotrichose (ANOFEL 4)

4.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la sporotrichose est peu connue. *S. schenckii* est phagocyté par les macrophages et cellules dendritiques. Il va survivre dans les phagosomes en inhibant le burst oxydatif. Il existe des différences entre les réponses immunes contre *Sporothrix* dans les atteintes cutanées et dans les atteintes viscérales. *S. schenckii* déclenche une réponse pro-inflammatoire Th1 importante au niveau cutané alors qu'au niveau viscéral il échappe au système immunitaire grâce à l'induction d'une faible réponse Th1 au profit d'une réponse anti-inflammatoire de type Th2.

4.3. Clinique

Plusieurs formes cliniques se distinguent, l'atteinte disséminée étant l'apanage des sujets immunodéprimés (VIH) ou alcooliques.

4.3.1. Forme cutanée

La sporotrichose cutanéo-lymphatique est la plus fréquente et survient principalement chez les adultes immunocompétents :

- incubation : 1 à ≥ 4 semaines ;

- siège : main, bras, jambe, visage ;
- nodules d'inoculation rouge violacé indolore évoluant vers l'ulcération et la suppuration (photo 13), puis apparition centripète de nouveaux nodules sur les trajets lymphatiques (lymphangite nodulaire) vers la racine du membre, adénopathies fréquentes, évolution chronique.

Photo 13. Sporotrichose du poignet

La forme fixée est quant à elle plus fréquente chez l'enfant et peut-être chez le patient déjà immunisé. Elle se manifeste sous la forme d'une ulcération unique, parfois au niveau de la face.

La forme cutanée diffuse est décrite lors d'infection par le VIH, souvent associée à d'autres localisations.

Les principaux diagnostics différentiels sont : *Mycobacterium marinum*, autres mycobactérioses environnementales, leishmaniose cutanée (forme fixée).

4.3.2. Formes extra-cutanées

Les sujets alcooliques ou diabétiques (80 %) ainsi que les immunodéprimés de plus de 50 ans sont les personnes à risque de formes ostéo-articulaires. L'atteinte se fait soit par voie hématogène ou par dissémination lymphatique et les localisations les plus fréquentes sont le tibia, radius/cubitus/métacarpe. Des atteintes polyarticulaires sont possibles au cours de la dissémination.

Les rares pneumopathies surviennent par inhalation ou dissémination hématogène. Elles sont chroniques, souvent cavitaires, pseudo-tuberculeuses, avec présence d'adénopathies médiastinales. La BPCO représente un terrain favorable.

Les méningites sont souvent associées à une atteinte disséminée, particulièrement chez les sujets immunodéprimés.

4.4. Diagnostic

L'examen direct est rarement positif, de même que l'histologie. À l'état frais, il est possible de retrouver des levures ± rondes, en cigares sur des frottis (photo 14). Les biopsies colorées au PAS, au Gomori-Grocott ou à l'HES révèlent des granulomes épithélio-gigantocellulaires centrés par des formes dites « astéroïde » (photo 15) qui sont une résultante du phénomène de Splendore-Hœppli (dépôt d'un matériel éosinophile en couronne autour du pathogène). Ces corps astéroïdes contiennent des levures viables et sont donc probablement une structure qui permet la résistance du pathogène face aux défenses immunitaires de l'hôte. La culture, examen de référence, pousse en 3-5 jours en montrant la forme saprophytique mycélienne à 25 °C.

Photo 14. Sporotrichose cutanée : corps en cigare
(J-F. Pays, Parasitologie, Faculté de Médecine Necker, Paris)

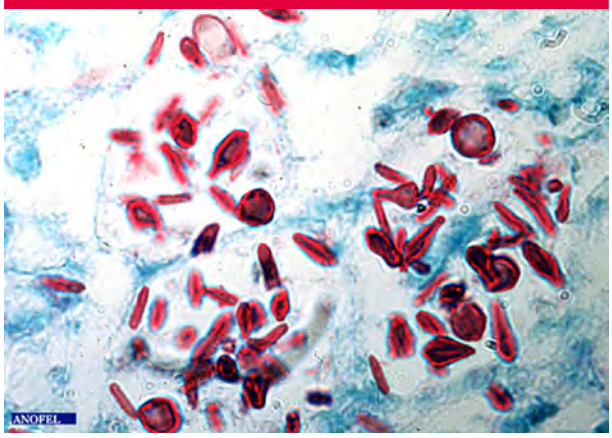
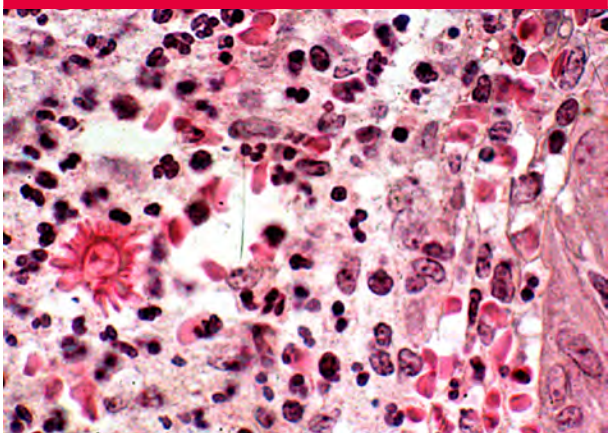


Photo 15. Sporotrichose cutanée : corps astéroïdes
(Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers)



4.5. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antifongiques »)

Le traitement des formes cutanéo-lymphatiques et fixées repose sur l'itraconazole en priorité car efficace et bien toléré. Une posologie de 200 mg/j pendant 3-6 mois est suffisante, elle peut être augmentée à 400 mg/j.

Les traitements alternatifs sont :

- une solution saturée en iodure de potassium per os dans du lait pendant ≥ 3 mois en augmentant progressivement la posologie de 4-5 gouttes x 3/j jusqu'à 40-50 gouttes x 3/j (sur 3-4 semaines). Chez l'enfant, la posologie est de 1 goutte x 3/j jusqu'à 10 gouttes x 3/j. L'observance peut être limitée par le goût amer, les intolérances digestives, l'iodisme, l'allergie ;
- ou la terbinafine : 500 mg-1 g/j pendant 3-6 mois ;
- ou le fluconazole à 400 mg/j mais moins efficace ;
- ou la thermothérapie locale à 42-43 °C (forme fixée) ;
- le posaconazole est rendu sensible *in vitro*, alors que le voriconazole non.

En cas d'ostéo-arthrite : itraconazole 200 mg x 2/j pendant 12 mois.

En cas d'atteinte pulmonaire non sévère : itraconazole 200 mg x 2/j. Un geste chirurgical de résection est parfois nécessaire.

En cas de formes graves, disséminées ou de méningite : amphotéricine B liposomale IV (5 mg/kg/j) en général durant 4-6 semaines puis relais par itraconazole 400 mg/j pendant 12 mois.

Une prophylaxie secondaire est recommandée chez le patient séropositif pour le VIH par itraconazole 200 mg x 2/j, tant que persiste l'immunodépression. L'évolution est généralement favorable mais peut être mortelle en cas de dissémination chez l'immunodéprimé.

5. Talaromycose

5.1. Épidémiologie

L'infection invasive causée par *Talaromyces* (anciennement *Penicillium*) est endémique dans le Sud et Sud-Est asiatique (figure 6) et est généralement associée à l'infection par le VIH chez l'homme jeune ayant moins de 50 lymphocytes $CD4^+/mm^3$. Dans cette population, elle est au troisième rang des pathologies opportunistes après la tuberculose et la cryptococcose neuro-méningée en Thaïlande, et après la pneumocystose et la tuberculose à Hong Kong. Elle survient rarement chez le sujet immunodéprimé non VIH. Elle est également rapportée chez les immunodéprimés ayant voyagé dans les zones endémiques. *T. marneffei* a été isolé chez des rats de bambous du genre *Rhizomys* et *Cannomys* vivant à moyenne altitude.

Figure 6. Zones d'endémie de la talaromycose

5.2. Physiopathologie

L'implication des rats de bambou n'est pas claire dans le cycle infestant. Le champignon a déjà été retrouvé (rarement) dans des prélèvements de sols dans le voisinage de l'habitat des rats de bambous. Il existerait une saisonnalité dans l'infection, l'exposition au sol durant la saison des pluies étant un facteur de risque d'infection alors que la consommation de rats de bambou est hors de cause. Le mode de contamination est incertain : inhalation, inoculation ? Les conidies de *T. marneffei* se multiplient sous forme levure dans la cellule phagocytaire. Les mécanismes de survie dans le phagolysosome ne sont pas élucidés. L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'infection, un compte de lymphocytes $CD4^+ < 100/mm^3$ expose au risque de talaromycose.

5.3. Clinique

La période d'incubation n'est pas connue, il est cependant probable qu'il puisse exister une période de latence de plusieurs années voire des réactivations tardives. Les signes cliniques sont les suivants :

- fièvre (constante), altération de l'état général ;
- anémie (80 %), voire pancytopénie ;
- lésions cutanées (> 70 %) papulo nécrotiques, nodulaires, ou ombiliquées évoquant un molluscum contagiosum surtout au niveau des membres supérieurs, de la face, du cou (photos 16 et 17) ; elles peuvent manquer dans la présentation initiale (voir le chapitre « Infections de la peau, des tissus mous et des muscles ») ;
- hépatosplénomégalie (> 50 %) ;
- adénopathies (> 50 %) ;
- toux (40-50 %) ;
- diarrhée (15-30 %) ;

- manifestations plus rares : confusion, méningite avec protéinorachie et augmentation modérée de la cellularité du LCR (peut être normal), ulcères buccaux et génitaux, ostéo-arthrite, syndrome d'activation macrophagique.

Photo 16. Talaromycose cutanée au cours du SIDA

Photo 17. Nodules ombiliqués de talaromycose au niveau du front (SIDA)

La radiographie thoracique peut montrer des infiltrats pulmonaires, des foyers alvéolaires ou des images cavitaires. L'infection est souvent disséminée chez le sujet infecté par le VIH ou bien elle peut passer inaperçue dans un premier temps.

5.4. Diagnostic

T. marneffei est un champignon dimorphique, qui se présente à l'examen direct des prélèvements sous forme de levures de 2-3 µm, septées, sans bourgeon mais qui se divisent par fission (photo 18). En culture à 25 °C, sa forme saprophytique est filamenteuse avec émission de pigment rouge en 48 h (photo 19).

Photo 18. Spores septées de *T. marneffei*

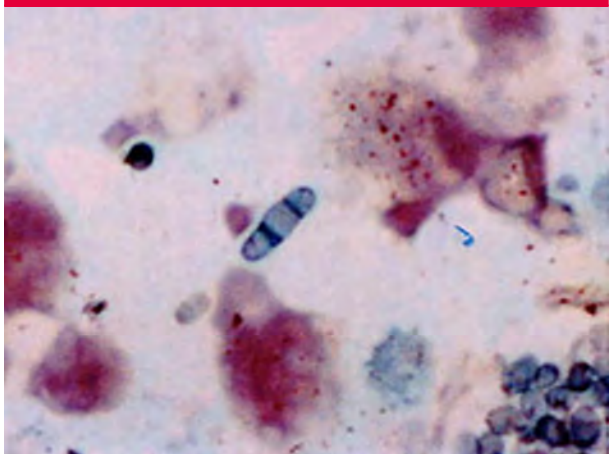
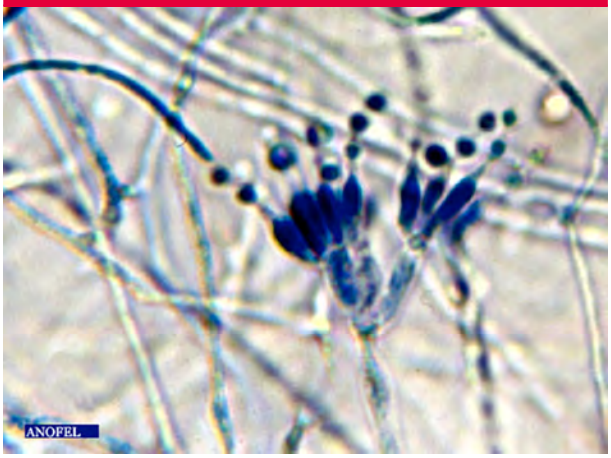


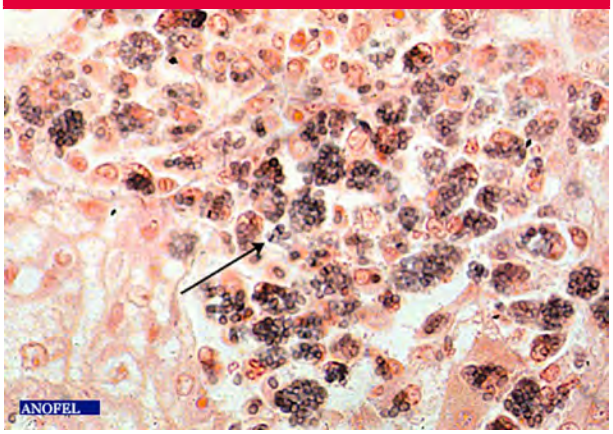
Photo 19. Conidiophore de *T. marneffei*
(C. de Bièvre, Unité de mycologie, Institut Pasteur, Paris)



N'importe quel prélèvement peut être contributif : moelle osseuse, ponction ganglionnaire, biopsie cutanée, leucocytoconcentration/hémocultures, expectoration/lavage broncho-alvéolaire (LBA), pus… La culture de mœlle osseuse est positive dans 100 % des cas, la biopsie cutanée dans 90 % des cas et les hémocultures dans 76 % des cas. Ces dernières reviennent positives en 4 jours en moyenne.

L'histologie met en évidence des levures associées à une réaction granulomateuse qui peut être absente chez le patient fortement immunodéprimé (photo 20).

Photo 20. Spores de *T. marneffei* dans une biopsie de foie
(R. Ravisse, Unité d'histopathologie, Institut Pasteur, Paris)

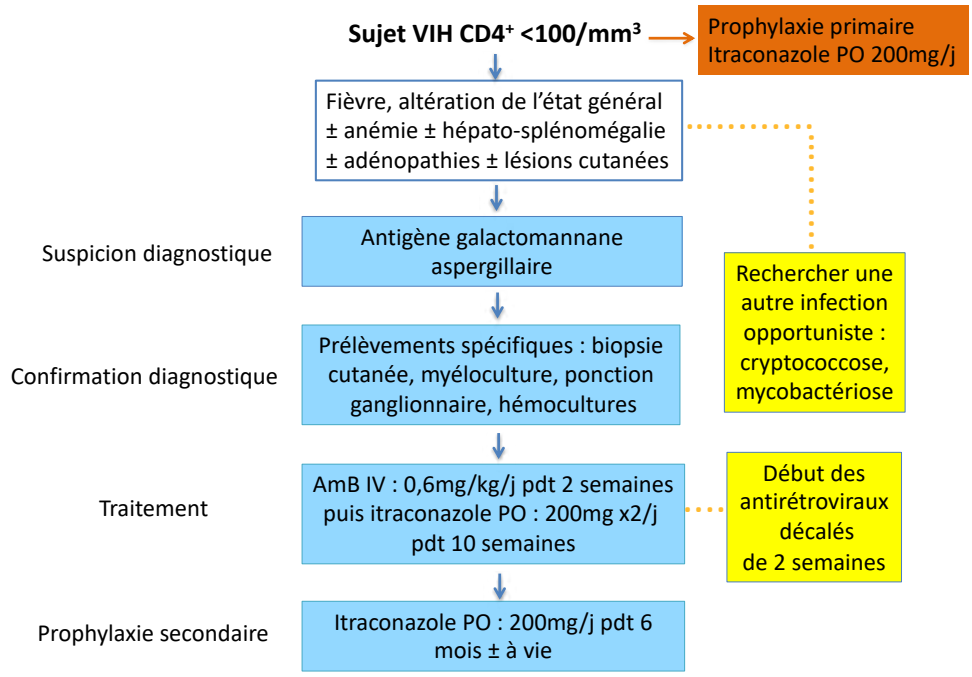


L'antigène galactomannane d'*Aspergillus* sp. croise avec le galactomannane de *T. marneffei*.

5.5. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antifongiques »)

L'évolution spontanée est mortelle. L'amphotéricine B ± flucytosine et l'itraconazole sont les traitements de référence, le fluconazole étant le moins actif des azolés *in vitro*. Des données récentes suggèrent une efficacité du voriconazole *in vitro* et en clinique. La conduite à tenir thérapeutique est résumée dans la figure 7. La talaromycose fait partie des infections pourvoyeuses de syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS). Le délai d'initiation du traitement antirétroviral par rapport au début du traitement de l'infection n'est pas connu. Il est généralement proposé d'introduire les antirétroviraux (ARV) après 2 semaines de traitement antifongique. La prophylaxie secondaire doit être poursuivie jusqu'à restauration immunitaire > 100 lymphocytes $CD4^+/mm^3$ pendant plus de 6 mois et à chaque fois que les lymphocytes $CD4^+$ seront < $100/mm^3$. Une prophylaxie primaire par itraconazole est proposée en zone d'endémie quand les $CD4^+$ sont < $100/mm^3$.

Figure 7. Conduite à tenir chez le patient séropositif pour le VIH en zone d'endémie de talaromycose



6. Coccidioïdomycose

6.1. Épidémiologie

La coccidioïdomycose est une mycose invasive potentiellement grave due à un champignon dimorphique très virulent : *Coccidioides immitis* ou *posadasii*. Les zones d'endémie se situent exclusivement sur le continent américain, dans les zones semi-désertiques aux étés chauds et hivers froids (figure 8). Le développement du champignon est favorisé dans les sols alcalins et peu arrosés. Les conidies et arthroconidies sont véhiculées par la poussière, les vents de sable, les tremblements de terre et les activités d'excavations. On dénombre environ 100 000 infections/an aux États-Unis. La coccidioïdomycose est une pathologie émergente chez les retraités non immuns du sud des Etats-Unis, en y touchant plusieurs millions de personnes chaque année. Elle est aussi en augmentation dans la population active et chez les touristes. Les facteurs de risque sont principalement les déficits de l'immunité cellulaire (VIH, transplantés d'organes, anti-TNF), la grossesse (2e et 3e trimestre et post-partum), et les ethnies noires. Elle survient chez les transplantés d'organes sous forme de primo-infection ou de réactivation. Elle peut également être transmise par le greffon.

Figure 8. Zones d'endémie de coccidioïdomycose (ANOFEL 4)

6.2. Physiopathologie

Ce champignon dimorphique est présent dans les sols sous une forme filamenteuse extrêmement résistante qui survit des mois voire des années dans les sols secs. Après une pluie, il se multiplie rapidement, formant des arthroconidies qui sont dispersées par le vent (figure 9). Elles peuvent être inhalées par l'homme qui représente un hôte accidentel. Une fois dans les poumons, les arthroconidies se transforment en une structure sphérique multinucléée appelée sphérule (photo 21). La sphérule contient des centaines d'endospores qui peuvent être relarguées dans les tissus une fois la sphérule rompue. Ces endospores peuvent à leur tour former des sphérules et continuer ainsi le cycle parasitaire.

Figure 9. Cycle du champignon dimorphique *Coccidioides* sp.

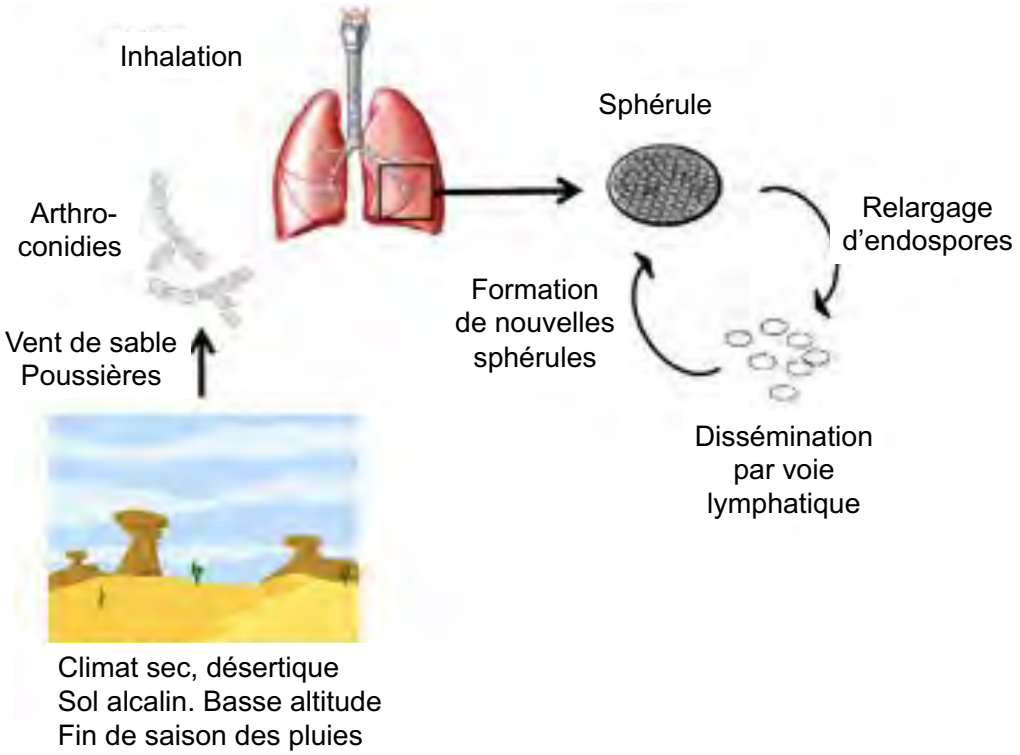
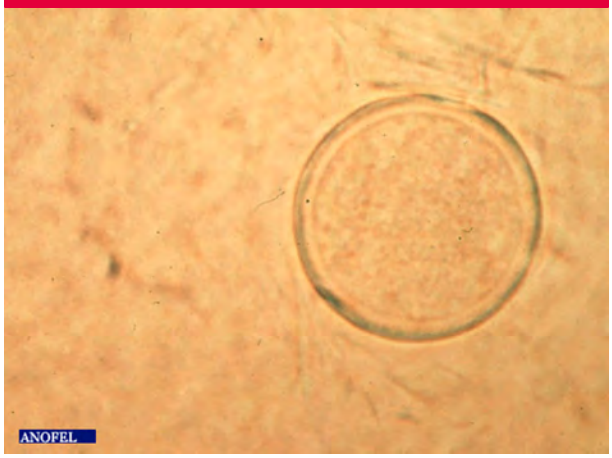


Photo 21. Sphérule de *C. immitis*
(G. Buot. Parasitologie-mycologie. CHU Saint Antoine. Paris)



6.3. Clinique

Seuls 40 % des sujets infectés sont symptomatiques.

6.3.1. Forme pulmonaire aiguë

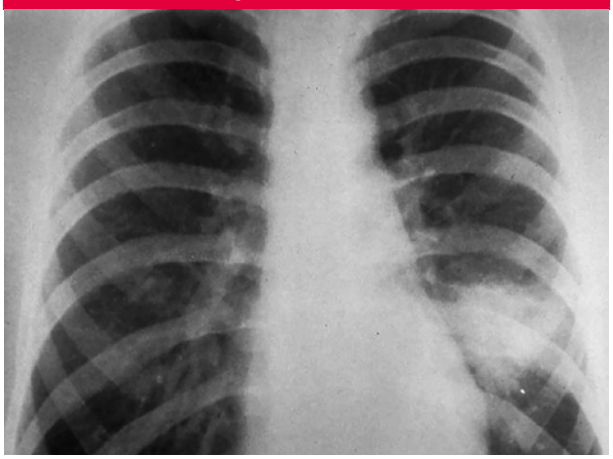
Les symptômes ne se différencient pas des infections respiratoires aiguës banales : toux, fièvre, maux de gorge, asthénie, anorexie. Les symptômes les plus évocateurs sont les céphalées intenses et la douleur pleurale. L'asthénie peut durer plusieurs semaines. Des manifestations de sensibilisation peuvent accompagner les signes respiratoires : arthralgies (« rhumatisme du désert »), érythème noueux, érythème polymorphe. Il peut exister une hyperéosinophilie à la phase aiguë. La durée d'incubation est de 1 à 3 semaines après l'inhalation des arthroconidies. La radiographie thoracique montre des infiltrats pulmonaires accompagnés par des adénopathies hilaires ou paratrachéales dans 25 % des cas et des épanchements pleuraux dans 5-10 % des cas. Elle peut être normale dans 50 % des cas. Peuvent subsister en post primo-infection :

- un nodule pulmonaire (5 % des cas) de diagnostic étiologique difficile (photo 22) ;
- une cavité (5 %) solitaire, juxta pleurale, à paroi fine, à risque de pneumothorax ou hydropneumothorax ; 50 % régressent spontanément dans les 2 ans.

La gravité de la primo-infection se manifeste par une pneumopathie diffuse, surtout chez l'immunodéprimé ou lors de contamination par un fort inoculum.

La forme pulmonaire chronique fibro-cavitaire de coccidioïdomycose est rare (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

Photo 22. Gros nodule de coccidioïdomycose pulmonaire



6.3.2. Formes extra-respiratoires

Les formes disséminées surviennent chez 5 % des patients immunocompétents et chez les patients immunodéprimés y compris les femmes enceintes et les sujets à peau noire. La dissémination est généralement diagnostiquée tardivement, plusieurs mois après la primo-infection pulmonaire. Les sites les plus fréquents de dissémination sont :

- cutané : nodules, ulcères, infiltrations (photo 23) ;

Photo 23. Coccidioïdomycose cutanée. Mexique
(G. Buot, Parasitologie-Mycologie, CHU Saint Antoine. Paris)

- ostéo-articulaire : localisations vertébrales multiples avec respect des disques, métaphyses des os longs, côtes, crâne, atteinte symétrique des petits os des mains ; abcès des tissus mous en regard des lésions osseuses avec orifices fistuleux ; lésions lytiques avec réaction périostée modérée ; ténosynovite ;
- ganglionnaire périphérique ;
- méningé : dramatique, céphalées initialement puis déficit neurologiques focaux possible avec atteinte des paires crâniennes, infarctus cérébraux.

6.4. Diagnostic

Les contaminations de laboratoire, même si elles sont rares, imposent la manipulation des cultures en laboratoire P3. L'isolement du champignon dimorphique en culture (25 °C-37 °C) est l'examen de référence. La culture est facile, rapide < 7 jours. L'histologie recherche des sphérules (photo 21) et des endospores grâce aux colorations spécifiques (PAS, HES, Gomori-Grocott, MGG).

Une sérologie est disponible et peut être réalisée sur divers prélèvements : sérum, liquide céphalo-rachidien (LCR), liquide synovial… La sensibilité du dosage des IgM augmente avec le temps : 50 % à 1 semaine du début des symptômes, 90 % à 3 semaines. Les IgG se positivent à 3 semaines post-infection, elles sont un marqueur de persistance/rechute.

La détection d'antigènes urinaires a une sensibilité de 70 %, une spécificité de 98 % lors des infections aiguës +/- disséminées mais n'est pas disponible en routine.

Un diagnostic moléculaire est possible par réalisation d'une PCR ARN18S ou ITS2. Cette technique est peu sensible sur le sérum mais l'est en revanche sur le lavage broncho-alvéolaire (LBA) où elle est aussi très spécifique.

6.5. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antifongiques »)

Les formes non compliquées ne nécessitent pas de traitement et guérissent spontanément. Elles nécessitant un suivi au moins durant 2 ans. Seules quelques situations particulières nécessitent la mise en route d'un traitement quel que soit le terrain sous-jacent des patients (tableau 6 et figure 10). En revanche, un traitement est recommandé dans tous les cas ci-dessous :

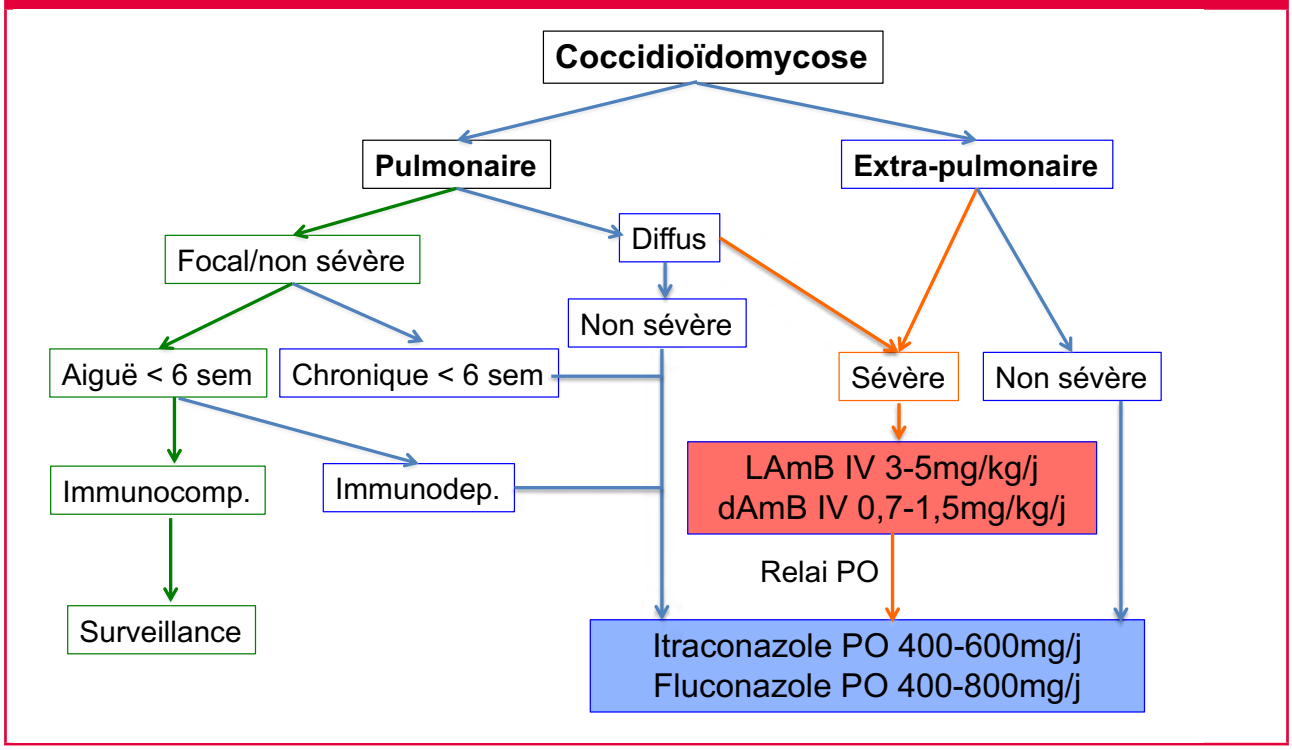
- infection sévère rapidement évolutive ;
- immunodépression ; toujours traiter les coccidioïdomycoses survenant lors d'infection par le VIH avec $CD4^+ < 250/mm^3$;
- infection disséminée ;
- méningite ;
- grossesse (surtout 3e trimestre ou post-partum immédiat).

Tableau 6. Critères de traitement en cas de coccidioïdomycose non compliquée
Indicateurs de sévérité de la maladie
Perte de poids > 10 % du poids de base
Sueurs nocturnes intenses > 3 semaines
Infiltrats atteignant > 50 % d'un poumon ou les 2 poumons
Adénopathie hilaire volumineuse ou persistante
Concentration d'anticorps fixant le complément > 1/16
Incapacité à travailler
Symptômes persistants > 2 mois
Âge > 55 ans

Une prophylaxie secondaire est nécessaire tant que dure l'immunodépression, particulièrement si les $CD4^+$ sont < 250/mm^3 et en cas de méningite.

La conduite à tenir thérapeutique est résumée dans la figure 10. Le traitement des méningites requiert soit du fluconazole 400-800 mg/j soit de l'itraconazole 400-600 mg/j ainsi que le contrôle d'une éventuelle hydrocéphalie. L'amphotéricine B en intrathécal a été utilisée avec succès, associée à un azolé.

Figure 10. Attitude thérapeutique devant une coccidioïdomycose



Alternatives :
- quand réfractaire : posaconazole, voriconazole, caspofungine
- quand atteinte du système nerveux central (SNC) : azolés +/- AmB intrathécale

dAmB : amphotericine B déoxycholate
LAmB : amphotéricine B liposomale

7. Paracoccidioïdomycose

7.1. Épidémiologie

L'infection à *Paracoccidioides* sp., champignon dimorphique, est exclusivement présente en Amérique Centrale et du Sud surtout au Brésil et moins en Colombie, au Venezuela, en Equateur et en Argentine (figure 11). *Paracoccidioides* sp. comporte deux espèces, *P. brasiliensis* et *P. lutzii*, identifiées par biologie moléculaire. Ce champignon se développe à des températures modérées, dans les zones très humides, aux abords des cours d'eau, dans les forêts. L'incidence est plus élevée chez les hommes âgés de 30-40 ans, surtout exerçant une profession ou une activité exposées (agriculture). Les femmes, de la puberté jusqu'à la ménopause, sont protégées de l'infection de par leur statut hormonal. Les autres conditions favorisantes sont la pauvreté, l'alcoolisme et le tabagisme. La porte d'entrée est pulmonaire ou cutanée. La dissémination s'effectue par voie lymphatique.

Figure 11. Répartition de la paracoccidioïdomycose
(ANOFEL 4)

7.2. Clinique

La paracoccidioïdomycose peut être asymptomatique avec des réactivations à distance possibles. La forme multifocale avec dissémination pulmonaire, cutanéo-muqueuse, ganglionnaire est la plus commune et se développe généralement de manière aiguë. Les localisations neuro-méningées, ostéo-articulaires, hépatospléniques sont rares.

La symptomatologie habituelle de la forme chronique associe toux, fièvre, expectoration purulente, douleurs thoraciques, altération de l'état général, et réalise un tableau de pneumopathie chronique. La radiographie thoracique révèle des nodules, des infiltrats et des cavités (photo 24). La tuberculose est l'un des principaux diagnostics différentiels.

Photo 24. Infiltrats pulmonaires au cours de la paracoccidioïdomycose
(R. Arenas, Mexico)

L'atteinte cutanéo-muqueuse se caractérise par des lésions granulomateuses, ulcérées ou kératosiques (photo 25). Des localisations gastro-intestinales sont possibles et difficilement diagnostiquées car donnant des manifestations non spécifiques.

Photo 25. Paracoccidioïdomycose cutanéo-muqueuse

Chez l'enfant, l'infection est plus souvent aiguë ou subaiguë, donnant avant tout des atteintes ganglionnaires.

7.3. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'identification de *P. brasiliensis* dans les prélèvements tels que ponction ganglionnaire, lavage broncho-alvéolaire (LBA), pus, par examen direct (photo 26) et culture. L'anatomopathologie permet de voir des levures biréfringentes bourgeonnant autour d'une cellule mère par coloration de Gomori-Grocott ou PAS (photo 27). Une réaction inflammatoire granulomateuse est fréquente.

Photo 26. Éléments levuriformes à parois épaisses, bourgeonnants évoquant *P. brasiliensis* à l'état frais
(C. Aznar, LHUPM, Cayenne)

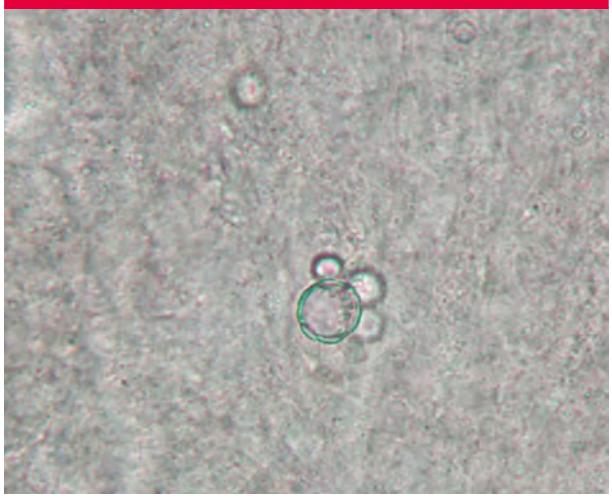
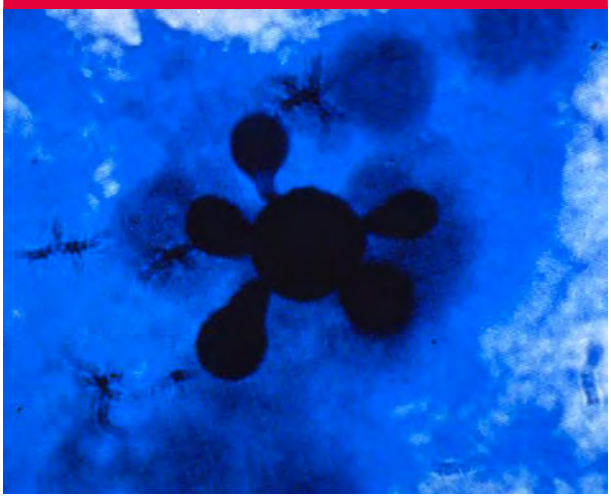


Photo 27. Bourgeonnement « en roue » de *P. brasiliensis*



La sérologie, d'une sensibilité de 80 % et d'une spécificité de 90 %, aide surtout au suivi et à la détection des rechutes.

7.4. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antifongiques »)

Le traitement de référence est l'itraconazole. Le cotrimoxazole (TMP-SMX) et l'amphotéricine B IV peuvent être utilisés. Les données concernant l'efficacité du voriconazole sont encourageantes mais encore insuffisantes pour le recommander en première intention. Les posologies et indications sont décrites dans le tableau 7.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à résolution complète des signes cliniques et radiologiques et surveillé par la décroissance des titres sérologiques (contrôle à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois jusqu'à la fin du traitement).

Tableau 7. Traitement de la paracoccidioïdomycose

Indication	Posologie		Durée
Peu sévère	Adultes	Enfants	6-12 mois ≥ 2 ans
	Itraconazole 100-200 mg/j	Itraconazole 5 mg/kg/j TMP-SMX 5 mg/kg (TMP) x 2/j	
Sévère ou atteinte du SNC	AmB déoxycholate IV 0,7 à 1 mg/kg/j ou AmB liposomale 3 à 5 mg/kg/j 2e intention : TMP-SMX IV 8 à 10 mg/kg/j (TMP) en 3 prises		IV pendant 20-40 jours puis relais PO par itraconazole ou TMP-SMX > 2 ans

TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole ; AmB : amphotéricine B

8. Blastomycose

8.1. Épidémiologie

La blastomycose est une mycose endémique due à un champignon dimorphique à l'est des Etats-Unis et du Canada mais plusieurs foyers sporadiques de *Blastomyces dermatitidis* sont répartis en Afrique et en Inde (figure 12). Il semblerait que les cas de blastomycose rapportés en Amérique Centrale et du Sud soient en réalité des cas de paracoccidioïdomycose, anciennement dénommée « blastomycose sud-américaine ». Comme on le soupçonnait depuis longtemps, les cas rencontrés en dehors de l'Amérique du Nord sont dus presque exclusivement à d'autre espèces que *Blastomyces dermatitidis* identifiées grâce à la biologie moléculaire. Près de 200 cas ont été décrits en Afrique du Nord, en Australie, au Moyen-Orient et en Inde. *Blastomyces percusus* est la plus fréquente. Les autres espèces sont *Blastomyces enzanti* (Afrique du Sud) et *Blastomyces gilchristii* (Afrique australe).

L'homme se contamine par inhalation de spores.

Figure 12. Répartition des cas sporadiques de blastomycose tropicale

8.2. Clinique

L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, donnant soit des pneumonies aiguës soit des formes chroniques parfois cavitaires, très rarement des pleurésies (photo 28). L'atteinte ostéo-articulaire est la seconde en fréquence, se localisant principalement au niveau des vertèbres, des côtes, du sternum. Les localisations sont souvent multiples et la fistulisation à la peau est possible. Des arthrites surviennent dans 3 à 5 % des cas.

Les lésions cutanées sont généralement satellites d'une infection pulmonaire ou ostéo-articulaire. Elles se caractérisent par des ulcères (photo 29), des lésions verruqueuses kératosiques, des abcès sous-cutanés. Les lésions primaires isolées sont exceptionnelles. Des atteintes plus rares du tractus génito-urinaire ou du système nerveux central (SNC) ont été décrites.

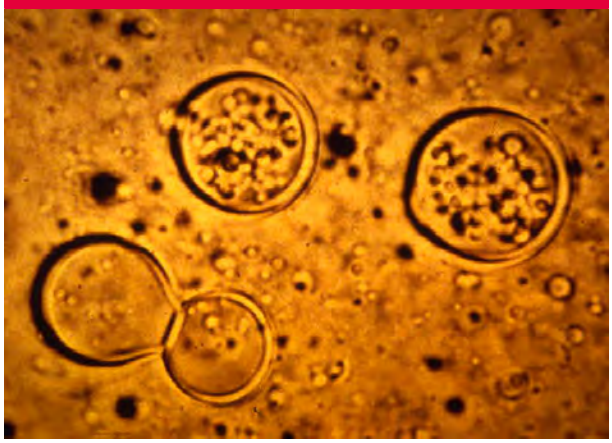
Photo 28. Blastomycose infiltrative et nodulaire pulmonaire

Photo 29. Blastomycose cutanée

8.3. Diagnostic

Le diagnostic de référence repose sur la visualisation du champignon soit à l'examen direct (grandes levures rondes 8-15 µm : photo 30), soit en culture (forme filamenteuse, pousse en 2-4 semaines). Les hémocultures sont négatives. La détection d'antigène de *B. dermatitidis* est réalisable sur le lavage broncho-alvéolaire (LBA), les urines et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Sa sensibilité globale est de 93 %, en revanche il existe des réactions croisées avec les autres champignons dimorphiques, *Aspergillus* sp. et cryptocoque.

Photo 30. Grandes levures de *B. dermatitidis*

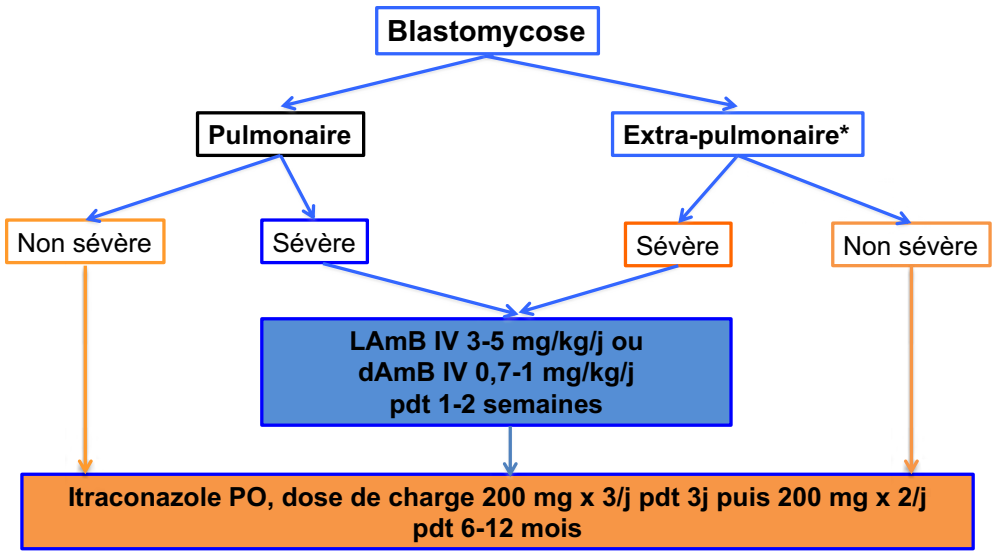


8.4. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antifongiques »)

Une simple surveillance sans traitement peut se concevoir pour la blastomycose pulmonaire aiguë sans localisation extra-pulmonaire. Les blastomycoses extra-pulmonaires ou pulmonaires subaiguës/chroniques doivent être traitées. La conduite à tenir thérapeutique est résumée dans la figure 13.

L'atteinte osseuse est traitée au moins 12 mois par des azolés. L'atteinte du SNC se traite par amphotéricine B liposomale 5 mg/kg/j pendant 4-6 semaines avec relai oral par azolés pendant 12 mois minimum (fluconazole 800 mg/j ou itraconazole 200 mg 2 ou 3 x/j ou voriconazole 200-400 mg/12 h). Une prophylaxie secondaire est recommandée chez l'immunodéprimé par itraconazole 200 mg/j.

Figure 13. Traitement de la blastomycose



Alternatives PO : fluconazole 400-800 mg/j (ou Posaconazole ou Voriconazole)

* Sans atteinte du SNC ; AmB : amphotéricine B

9. Entomophthoromycoses (basidiobolomycose, conidiobolomycose)

9.1. Épidémiologie

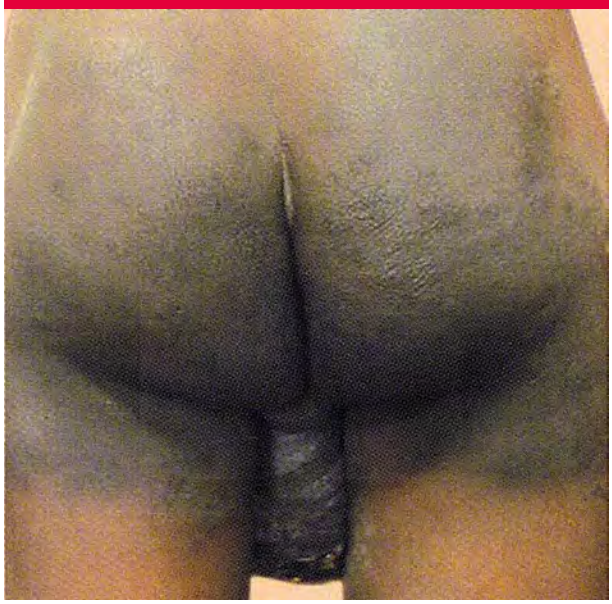
Les entomophthoromycoses sont des infections causées par deux espèces de champignons de la classe des zygomycètes et de l'ordre des entomophthorales, *Conidiobolus coronatus* ou *C. incongruus* et *Basidiobolus ranarum*. Elles surviennent chez l'immunocompétent, principalement des hommes, résidant en zone subtropicale ou tropicale d'Amérique du Sud, d'Afrique sub-saharienne, des Pays du Golfe, de l'Inde et d'Asie du Sud-Est (Taïwan). Les enfants et les adolescents en milieu rural sont les plus à risque de basidiobolomycose. Les champignons sont présents dans les sols et les matières en décomposition. L'homme s'infecte par inoculation directe (*Basidiobolus* sp.) ou par inhalation de spores (*Conidiobolus* sp.).

9.2. Clinique

Trois formes cliniques de basidiobolomycose ont été décrites :

- atteinte cutanée sous forme de plaques érythémateuses indurées non douloureuses infiltrant le tissu sous-cutané particulièrement au niveau des fesses (photo 31) ou des hanches, des épaules, du thorax parfois accompagnée par un œdème ne prenant pas le godet de l'extrémité du membre atteint. Des ulcérations, des adénopathies périphériques et des lymphœdèmes ont également été rapportés ;

Photo 31. Basidiobolomycose cutanée (VIH-SIDA)



- forme gastro-intestinale : décrite en Arizona, Floride, Utah, Nigeria, Brésil et Koweit ; les symptômes consistent en des douleurs abdominales, troubles du transit, nausées/vomissements, diarrhées glairo-sanglantes, fièvre et perte de poids. Au niveau intestinal, il peut exister un épaississement des parois, des masses nodulaires et des ulcérations mimant une maladie de Crohn. L'atteinte peut aller de l'estomac au rectum ;
- sinusite, rare.

Les conidiobolomycoses s'expriment surtout sur le plan cutané, donnant une infection chronique, indolente de la face. L'infection commence par une masse débutant au niveau de la muqueuse nasale, avec des symptômes initiaux d'obstruction nasale ou de sinusite, puis apparition d'un œdème envahissant le nez, les régions malaires et frontales déformant le visage (photo 32). De rares atteintes du canal lacrymal et de l'orbite et d'extrêmement rares cas d'infection disséminées chez l'immunodéprimé ont été décrites.

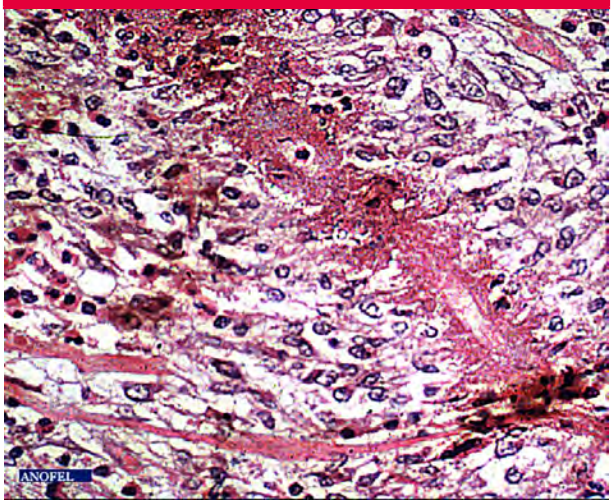
Photo 32. Conidiobolomycose (IMTSSA)

9.3. Diagnostic

Une hyperéosinophilie sanguine et une hyperleucocytose peuvent orienter.

Le diagnostic nécessite la réalisation de biopsies. L'histologie montre des filaments peu septés, larges, irréguliers entourés d'infiltrats éosinophiles, réalisant la réaction de Splendore Hoeppli (photo 33). Il peut exister également une réaction granulomateuse. Les cultures poussent en 48-72 h et retrouvent des champignons filamenteux. La biologie moléculaire peut être utile à l'identification d'espèce.

Photo 33. Biopsie de peau : large filament mycélien entouré d'éosinophiles. Coloration HES
(Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers)



9.4. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antifongiques »)

Il semble que les isolats de *Conidiobolus* sp. possèdent des sensibilités variables aux différents antifongiques. Pour la conidiobolomycose comme pour la basidiobolomycose, le traitement repose sur l'itraconazole ou la solution d'iodure de potassium (cf. sporotrichose) pendant plusieurs mois. Une chirurgie de débridement ou réparatrice est parfois nécessaire. La mortalité est faible.

10. Chromoblastomycose

10.1. Épidémiologie

La chromobastomyocose ou chromomycose est une mycose sous-cutanée rencontrée en zone tropicale et subtropicale. C'est la plus fréquente des infections fongiques causée par des champignons noirs ou dématiés. Ceux-ci se présentent *in vivo* sous forme de cellules fumagoïdes pathognomoniques. Une dizaine d'espèces ont été impliquées, de l'ordre des Chaetothyriales. *Fonsecae pedrosoi* et *Cladophialophora carrionnii* sont les principales espèces incriminées. Chacune a un écosystème particulier. Les agents étiologiques se trouvent dans le milieu extérieur, saprophytes des sols, de plantes, d'organismes en décomposition. Ils sont introduits à l'occasion d'un traumatisme. Les patients sont des ruraux, la prédominance masculine est nette. La majorité des cas rapportés proviennent de régions tropicales humides : Madagascar (qui est le principal foyer), Afrique équatoriale, sous-continent indien, Chine, Australie, Brésil, Venezuela, Mexique. Des cas ont été rapportés dans les départements français d'Outre-mer : Antilles, Guyane, Réunion, Mayotte.

10.2. Clinique

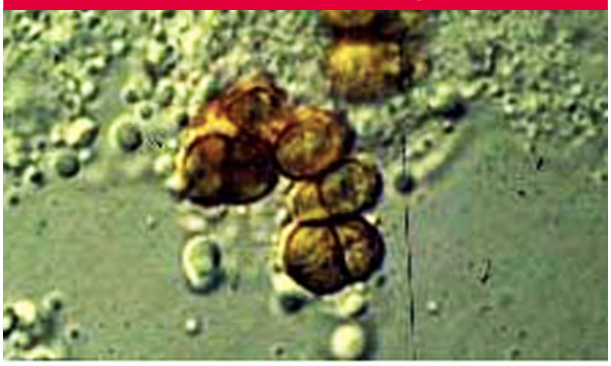
L'infection débute par une lésion nodulaire qui va évoluer vers la chronicité avec un envahissement cutané et sous-cutané. Les réactions locales sont granulomateuses et fibreuses. La réponse immune est caractérisée par une réaction Th2 avec une réponse humorale inefficace. Les lésions siègent de façon prédominante aux membres, surtout inférieurs. L'aspect le plus typique est celui de lésions verruqueuses en « chou-fleur » réalisant la dermatite verruqueuse (photo 34). Le prurit expliquerait la présence de lésions secondaires satellites par auto-inoculation. Il existe d'autres formes cliniques : nodulaires, en plaque, tumorales, atrophiques et cicatricielles. Vu le polymorphisme des lésions, les diagnostiques différentiels sont nombreux : autres mycoses sous-cutanées, lupus, cancers cutanés. En l'absence de traitement l'évolution se fait vers des complications : lymphœdème, surinfections, cancérisation des lésions.

10.3. Diagnostic

Il repose sur la mise en évidence des cellules fumagoïdes à l'examen direct des squames ou du pus et/ou à l'examen anatomopathologique. Elles sont rondes, à paroi épaisse, pigmentées et segmentées, de 5 à 12 µm (photo 35). Les cultures sont longues et difficiles. L'identification de l'espèce bénéficie du diagnostic moléculaire.

Photo 34. Chromomycose (K. Aoun. Tunis)

Photo 35. Cellules fumagoïdes



10.4. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antifongiques »)

Dans les formes débutantes, on peut utiliser des méthodes physiques (chirurgie, cryothérapie, thérapie thermique, laser) associées ou non à des antifongiques. L'itraconazole est l'antifongique standard, il doit être utilisé 8 à 10 mois minimum, à la dose de 200 à 400 mg/j. La terbinafine est le deuxième choix, à la dose de 250 à 500 mg/j sur une même période. Le traitement donne des résultats décevants dans les formes évoluées où l'on ne peut obtenir qu'une stabilisation des lésions.

11. Mucormycoses

11.1. Épidémiologie

Les mucomycoses sont des infections fongiques opportunistes, émergentes, dues à des champignons filamenteux appartenant à l'ordre des mucorales, saprophytes. Elles sont angio-invasives, particulièrement graves. Faute de données, leur prévalence est mal connue en milieu tropical mais en Inde on estime qu'elles sont 80 fois plus fréquentes que dans les pays tempérés. Avec l'épidémie de Covid-19, le nombre de cas a considérablement augmenté en Inde. Ceci serait favorisé par le nombre de diabétiques méconnus ou mal traités, par l'usage de corticoïdes ou d'autres immunosuppresseurs dans les formes graves de la Covid-19 et enfin par les effets propres de cette infection sur l'immunité.

11.2. Clinique

La forme la plus fréquente dans les pays du Sud est la forme oto-rhino-cérébrale survenant chez des diabétiques mal équilibrés. Le tableau est celui d'une sinusite avec cellulite péri-orbitaire.

11.3. Diagnostic

Il doit être précoce et repose sur la mise en évidence des filaments typiques à l'examen direct et à l'anatomopathologie ainsi que sur les cultures des différents prélèvements.

11.4. Traitement. Évolution

Il repose sur le parage chirurgical des tissus nécrosés associé à l'amphotéricine B liposomiale. La mortalité est élevée, les séquelles fréquentes en cas de survie.

12. Rhinosporidiose

Rhinosporidium seeberi, agent de la rhinosporidiose, anciennement classé dans le règne des champignons, est actuellement rattaché aux proctistes (protistes similaires à des champignons). Cette maladie n'est donc plus considérée comme une mycose profonde (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).

Recommandations aux voyageurs

En zone d'endémie d''histoplasmose, il est recommandé aux voyageurs d'éviter les lieux confinés habités par les oiseaux et surtout les chauve-souris, en particulier les grottes où il existe un risque de contamination respiratoire par les spores concentrées dans la poussière du guano. Les spéléologues sont particulièrement à risque. Le port de masques type FFP2 dans ces lieux est un moyen de prévention.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :
https://www.idsociety.org/practice-guideline/alphabetical-guidelines/

Mycétomes

Les mycétomes se définissent comme tout processus au cours desquels des agents fongiques ou actinomycosiques d'origine exogène produisent des grains. On distingue donc les mycétomes fongiques des actinomycétomes dont les traitements sont radicalement différents. Cette infection chronique frappe les ruraux vivant dans les régions tropicales arides : c'est une affection de la pauvreté qui a été rajoutée à la liste des maladies négligées de l'OMS en 2013 (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladie tropicales négligées »). Les traitements médicaux, longs et coûteux, ne sont pas toujours efficaces, surtout en ce qui concerne les étiologies fongiques où la chirurgie reste indiquée.

1. Épidémiologie

Les agents impliqués sont nombreux. Ils sont soit fongiques, donnant des grains noirs ou blancs, soit actinomycosiques, donnant des grains blancs, jaunes ou rouges. Les principales espèces responsables de mycétomes sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Principales espèces responsables de mycétomes

Couleur des grains	Fréquence et répartition géographique
Noirs (mycétomes fongiques)	
Madurella mycetomatis	+++ Afrique sahélienne, Péninsule arabique, Inde
Trematosphaeria grisea	++ Amérique du Sud
Falcifomispora senegalensis	+ Afrique de l'Ouest, Inde
Blancs à blanc jaunâtre ou rosé (actinomycétomes)	
Nocardia brasiliensis	+++ Mexique
Actinomadura madurae	++ Afrique sahélienne, Afrique du Nord, Inde, Mexique
Streptomyces somaliensis	++ Régions désertiques
Blancs (mycétomes fongiques)	
Scedosporium apiospermum (ex *Pseudallescheria boydii*)	+ Régions tempérées, Afrique équatoriale
Acremonium sp	Rare, cosmopolite
Fusarium sp	Rare, cosmopolite
Rouges (actinomycétomes)	
Actinomadura pelletieri	++ Afrique de l'Ouest

Les zones endémiques se situent dans des régions tropicales et arides de part et d'autre du 15e parallèle Nord : foyer indien, foyer africain et foyer mexicain. Les agents étiologiques vivent en saprophytes dans le milieu extérieur et sont transmis à l'occasion de traumatismes souvent minimes, passant inaperçus. La circonstance la plus classique de contamination est la piqûre par des épines.

Les patients sont des ruraux, essentiellement des adultes jeunes. La prédominance masculine est nette.

2. Physiopathologie

Il existe de nombreuses inconnues concernant la physiopathologie de cette infection. Les agents étiologiques se présentent *in vivo* sous la forme de grains, constitués de filaments enchevêtrés dont la plupart sont morts. Certains contiennent un ciment, ils sont de taille et de couleur variable. Ces critères sont importants pour orienter le diagnostic d'espèce. Autour des grains se forment des granulomes. Il va y avoir envahissement progressif des tissus avoisinants avec en particulier un risque d'atteinte osseuse au niveau du pied.

3. Clinique

Entre le traumatisme initial et les premiers signes cliniques existe une période cliniquement muette de plusieurs mois à plusieurs années. Des lésions nodulaires apparaissent, qui vont se fistuliser avec émissions intermittentes contenant des grains parfois visibles à l'œil nu. À ce stade, le diagnostic est facilement évoqué (photo 1). L'atteinte siège au pied dans environ 70 % des cas (pied de Madura), la main représente la deuxième localisation. Autrement, le mycétome peut siéger en n'importe quelle partie du corps : membres, abdomen, tronc, tête et cou. L'évolution est chronique, des complications peuvent apparaître, la plus fréquente étant l'atteinte osseuse se traduisant par des douleurs à prédominance nocturne. Les métastases ganglionnaires sont essentiellement observées avec les actinomycètes, favorisées par une chirurgie non précédée de traitement médical. Parmi les autres complications, il faut citer la surinfection, les compressions locales qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (tête et cou, tronc). Dans les formes très évoluées le patient peut devenir grabataire.

Le mycétome, en particulier en ce qui concerne les formes extra-podales, peut poser un problème diagnostic avec d'autres affections ostéophiles : maladie de Kaposi, tuberculose osseuse, ostéomyélite chronique, autres mycoses. Avant la fistulisation, le diagnostic peut se poser avec la podoconiose, gros pied tropical réactionnel à des particules minérales inoculées lors de la marche pieds nus.

Le diagnostic de mycétome impose un bilan d'extension comportant au minimum une radiographie osseuse. Les lésions osseuses, quand elles existent, associent des images de destruction et de reconstruction. Les méthodes d'imagerie moderne, lorsqu'elles sont disponibles, permettent de déceler les atteintes osseuses précoces (scanner, imagerie par résonance magnétique (IRM)) et de préciser l'envahissement des parties molles.

Photo 1. Mycétome du pied à *Nocardia* sp
(Eric Pichard)

4. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique doit au minimum permettre de distinguer les mycétomes fongiques des actinomycétomes. La présence de grains signe l'infection. La couleur des grains, simple à voir, donne des renseignements précieux permettant de différencier les deux étiologies (tableau 1). L'examen anatomopathologique est également performant s'il montre la présence de grains dont les aspects en coupe permettent de mieux cerner l'étiologie. Les cultures sont longues, pas toujours couronnées de succès et l'identification précise ne peut être réalisée que par des laboratoires spécialisés. La biologie moléculaire, en plus de son intérêt diagnostique, a permis de revoir la classification des agents de mycétomes.

5. Traitement (voir le chapitre « Antifongiques »)

Le traitement des actinomycétomes doit toujours être médical dans un premier temps. La chirurgie d'emblée entraîne le risque de métastase ganglionnaire. Le traitement de première intention est le cotrimoxazole *per os* (800/160 mg/j), il doit être poursuivi pendant un an minimum. En cas de mauvaise réponse, on préconise l'ajout d'amikacine par voie parentérale : 15 mg/kg/j (alternative : streptomycine) pendant 3 semaines. Selon la réponse, on peut renouveler les cycles jusqu'à un maximum de 4 semaines. Une alternative pourrait être l'association amoxicilline+acide clavulanique par voie orale pendant environ 10 mois. La réponse dépend en partie de l'espèce impliquée, les meilleurs résultats sont obtenus avec *Nocardia* sp et *Actinomadura pelletieri*. Le traitement médical des mycétomes fongiques est plus décevant et onéreux. L'itraconazole *per os* à la dose de 400 mg/j pendant 3 mois réduite ensuite à 200 mg/j pendant 9 mois est le schéma recommandé. Il permet une encapsulation des lésions permettant une chirurgie plus aisée, moins mutilante et diminue le risque de récidive. Des guérisons ont pu être observées par traitement médical simple par de nouveaux azolés comme le voriconazole sans recours à la chirurgie. En zone d'endémie, les patients sont vus trop souvent à un stade tardif obligeant à une chirurgie mutilante et dans les cas les plus avancés à une amputation, succédant à un traitement médical. Après traitement le patient doit être suivi pendant plusieurs années en raison du risque élevé de récidive.

6. Prophylaxie

La prophylaxie suppose l'utilisation de chaussures fermées, le traitement des blessures avec effractions cutanées, même minimes.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Mycétomes. Principaux repères. OMS 2018 :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mycetoma

Résultats de l'enquête mondiale de l'OMS sur le mycétome. OMS 2017 :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274019/WER9333-423-428.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Teignes

1. Épidémiologie

Les teignes sont des infections cosmopolites, prédominant dans les pays économiquement pauvres, dues à des champignons kératinophiles appelées dermatophytes, parasitant les cheveux et les poils.

La teigne du cuir chevelu, due à la cassure des cheveux (teigne tondante), est avant tout une infection de l'enfant avant la puberté, plus rarement de la femme et exceptionnellement de l'homme adulte.

Les champignons responsables des teignes appartiennent à trois genres différents : *Microsporum* sp. et *Trichophyton* sp. et *Nannizzia* sp.. La répartition des espèces est très différente suivant les régions du monde. Elle varie dans le temps en particulier e raison des migrations humaines. Ainsi on a observé ces dernières années une diffusion de *Trichosporon tonsurans* sur les continents Américain, Européen et Africain.

Selon le champignon responsable, on peut remonter à l'origine de la contamination. On distingue schématiquement 3 origines :
- les teignes anthropophiles, c'est-à-dire interhumaine due à des espèces parfaitement adaptées à l'homme ;
- les teignes zoophiles par contact direct ou indirect avec un animal lui-même porteur du dermatophyte, celui-ci représentant son réservoir naturel ;
- les teignes géophiles ou telluriques dues à des espèces issues du sol.

Pour les teignes anthropophiles, la contamination interhumaine est aisée (écoles). Elle se fait soit par contact direct (cuir chevelu, sports de combat), soit par l'intermédiaire d'objet comme les taies d'oreillers, les bonnets ou casquettes ou par des objets de coiffure (peignes, brosses à cheveux, tondeuses, instruments de nattage).

Pour les teignes zoophiles et telluriques, la contamination est accidentelle. On observe habituellement une lésion unique sur les parties découvertes, liée au contact avec l'animal ou à un traumatisme tellurique. Pour ces teignes dites zoophiles ou géophiles, la contamination secondaire interhumaine est exceptionnelle.

En milieu tropical, le manque d'hygiène, faute d'accès à l'eau courante, augmente la prévalence des teignes.

2. Physiopathologie

Les cheveux (ou les poils) sont pénétrés par un dermatophyte après une colonisation et une invasion de l'épiderme. L'envahissement se fait à partir de l'ostium folliculaire avec une propagation du mycélium descendant vers le bulbe. Dans le cheveu, le mycelium se fragmente en spores sauf dans la teigne favique où le cheveu est parasité uniquement par des filaments intrapilaires. Selon les espèces, les spores peuvent s'accumuler en surface (ectothrix) ou rester tassées à l'intérieur des cheveux (endothrix). Les cheveux envahis se cassent facilement, d'où leur chute et l'aspect secondaire de tonsure (teigne).

3. Clinique

Cliniquement, on distingue schématiquement les teignes tondantes microsporiques (à grandes plaques) et trichophytiques (à petites plaques), les teignes suppurées ou inflammatoires (kérion) et la teigne favique (tableau 1).

Tableau 1. Aspects cliniques des teignes et espèces en cause
D'après D. Chabasse et N. Contet Audonneau (EMC 2011)

Aspects cliniques des teignes	Principaux dermatophytes (selon leur fréquence décroissante)	
Teignes tondantes à grandes plaques	*M. canis* *M. audouinii* *M. ferrugineum*	++ + rare
Teignes tondantes à petites plaques	*T. soudanense* *T. violaceum* *T. tonsurans*	++ + ++
Teignes inflammatoires ou suppurées, kérions, sycosis du cuir chevelu, de la moustache et de la barbe	*T. verrucosum* *T. mentagrophytes* *M. canis* *M. gypseum* *N. gypsea* *T. erinacei*	++ + rare rare rare rare
Teigne favique	*T. schoenleinii*	rare

M : *Microsporum*. T : *Trichophyton*.
+ : peu fréquent. ++ : fréquent. +++ : très fréquent.

3.1. Teignes tondantes

3.1.1. Teignes tondantes microsporiques

Elles sont dues à des *Microsporum* soit zoophiles (*M. canis*), soit anthropophiles (*M. audouinii*). Elles se présentent comme des grandes plaques d'alopécie, finement squameuses, en nombre limité, parcourues de cheveux cassés courts. Peu ou pas inflammatoires, elles sont bien limitées, leur taille est de 1 à 3 cm de diamètre. Ces teignes régressent habituellement à la puberté (photo 1). Elles sont fluorescentes en vert en lumière ultraviolette à la lampe de Wood (tableau 2).

Photo 1. Plaque de teigne microsporique
(Professeur Mokni, dermatologie, Hôpital la Rabta, Tunis)

Tableau 2. Examen des phanères à la lumière de Wood
La lumière de Wood (lumière noire), émise dans le spectre du violet et du proche de l'ultraviolet est absorbée par les substances artificielles ou naturelles et réémise sous forme de lumière visible. Elle est utilisée en dermatologie pour le dépistage d'anomalies comme l'achromie. La lampe est placée à 20-25 cm de la zone étudiée. Elle permet de visualiser une fluorescence rouge-orangée des téguments et des phanères évocatrices de certaines mycoses comme les teignes microsporiques et faviques. L'examen est indolore et sans danger.

3.1.2. Teignes tondantes trichophytiques

Elles sont toutes dues à des *Trichophyton* anthropophiles : *T. violaceum, T. soudanense*, *T. tonsurans*… Elles se caractérise par de nombreuses petites plaques d'alopécie, squameuses, croûteuses, parfois peu visibles, pouvant secondairement fusionner pour former de grandes plaques mal limitées (photo 2). Ces teignes peuvent persister chez la jeune femme adulte en Afrique sub-saharienne. Les aspects atypiques sont très fréquents : état pelliculaire diffus, alopécie difficile à voir sous les coiffures tressées des Africaines, alopécie méconnue masquée par le port de perruque. Elles ne sont pas fluorescentes à la lampe de Wood (tableau 1).

Photo 2. Multiples plaques de teigne trichophytique
(dermatologie, Hôpital la Rabta, Tunis)

3.2. Teignes suppurées

Les teignes suppurées, plus rares, se présentent comme des placards arrondis, bien limités, du cuir chevelu, très inflammatoires, de plusieurs centimètres de diamètre et surélevées (kérion) ; l'évolution est spontanément régressive en quelques mois (photo 3). Elles sont dues surtout aux dermatophytes d'origine animale (zoophile) : *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum* ou tellurique (*M. gypseum*), parfois aussi à certains anthropophiles (*T. violaceum*). Ces teignes suppurées se voient surtout chez l'enfant et la femme adulte. Les teignes suppurées, non fluorescentes à la lumière de Wood, sont peu ou pas contagieuses.

Photo 3. Macaron de teigne inflammatoire
(dermatologie, Hôpital la Rabta Tunis)

3.3. La teigne favique ou favus

La teigne favique, due à une seule espèce : *Trichophyton schoenleinii*, est devenue rare aujourd'hui. Elle se présente au départ comme une petite croûte jaunâtre friable centrée par un cheveu qui, en grandissant et en fusionnant, prend l'aspect d'un godet, sorte de dépression en cupule, remplie de croûtes jaunes soufrées (favus = rayon de miel), dégageant une odeur de souris (photo 4). Les cheveux atteints sont fluorescents sur toute leur longueur à la lampe de Wood (tableau 2). Quand les cheveux tombent avec les croûtes, l'alopécie est définitive. La teigne favique est très contagieuse.

Photo 4. Teigne favique
(dermatologie, Hôpital la Rabta, Tunis)

4. Diagnostic

Il repose sur l'aspect clinique (plaque d'alopécie plus ou moins squameuse ou croûteuse, lésion inflammatoire ou suppurée…) et la notion de contage.

Le prélèvement à visée mycologique est indispensable pour affirmer le parasitisme pilaire. Il doit toujours être réalisé avant de débuter le traitement. Il consiste a gratter en surface les zones atteintes et à recueillir les fragments de cheveux et de squames avec une curette ou un vaccinostyle dans une boite de Pétri ou un flacon qui servira à réaliser un examen direct et une culture. L'observation du cuir chevelu dans l'obscurité à l'aide de la lampe de Wood pourra déceler une fluorescence spontanée des zones atteintes dans les teignes microsporiques et faviques (tableau 2).

Au laboratoire, voire en salle de consultation, un examen direct peut être réalisé immédiatement à partir des squames épidermiques et des fragments de cheveux déposés sur une lame porte objet dans une goutte d'un liquide éclaircissant.

On observe, au microscope à un faible objectif :
- dans les squames : le champignon sous forme de filaments mycéliens cloisonnés (arthrosporés) ;
- dans les cheveux : le parasitisme pilaire.

On distingue ainsi :
- le type trichophytique : les spores sont à l'intérieur du cheveu (endothrix, pas de fluorescence) ;
- le type microsporique : les spores sont présentes à l'intérieur et à l'extérieur (endoectothrix, fluorescence verte) ;
- le type favique : filaments uniquement intrapilaires (faible fluorescence vert-jaune).

Le rendu rapide de l'examen direct est fondamental. C'est sur ces résultats (filaments mycéliens arthrosporés et type de parasitisme pilaire) que le traitement antidermatophyte peut être institué rapidement.

La culture des cheveux et des squames parasitées est réalisée sur des géloses de Sabouraud additionnées de cycloheximide (Actidione) et incubées entre 25 et 30 °C. L'identification repose sur le temps de pousse (1 à 3 semaines), l'examen macroscopique (couleur, texture) et sur l'examen microscopique (aspect des filaments et des conidies). La durée moyenne d'un diagnostic mycologique à partir d'une culture pour les dermatophytes agents de teigne est de 3 semaines environ. La connaissance de l'espèce permet de préciser l'origine humaine, animale ou tellurique de la contamination et d'adapter le conseil prophylactique. La trichoscopie, examen non invasif est sensible et spécifique pour le diagnostic de teigne. Les cheveux en virgule sont un signe pathognomonique de teigne. D'autres aspects sont prédictifs du diagnostic : cheveux en virgule, tire-bouchon, zigzag, morse. Cet examen, lorsqu'il est disponible, pourrait se substituer aux examens mycologiques classiques.

5. Traitement et prévention

Le traitement des teignes doit être rapide et démarrer après le prélèvement, dès que l'examen sous lumière de Wood et l'examen direct ont orienté le clinicien. Il associe un traitement par voie locale et par voie générale. Le but du traitement est de guérir le patient, d'éviter la contagion, de diminuer le retentissement psychologique d'une teigne sur l'enfant et sur son entourage et d'éviter, dans le cas du favus, une alopécie cicatricielle définitive.

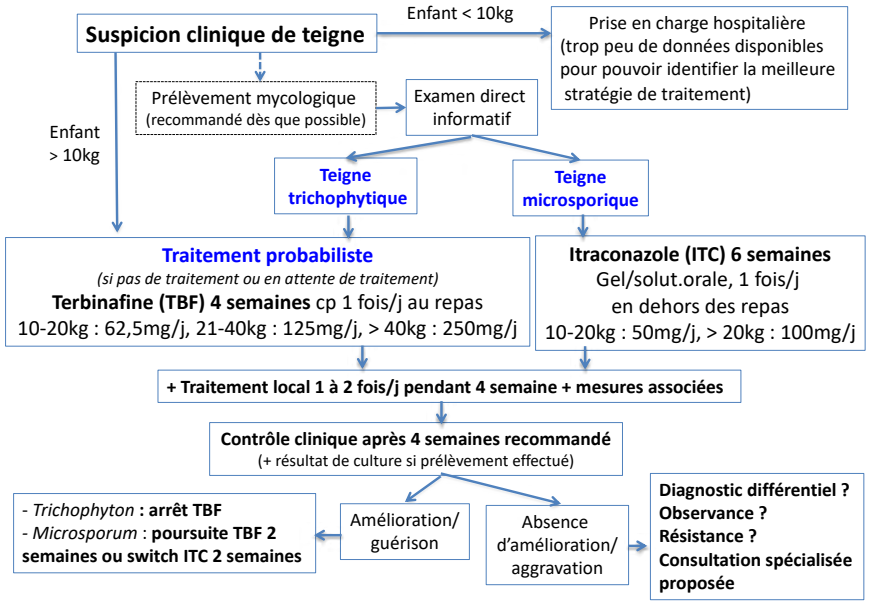
5.1. Traitement par voie générale

La griséofulvine était le traitement de choix à la dose de 20 à 25 mg/kg/jour (en 2 prises) pendant 6 semaines chez l'enfant et de 1 g/jour pendant 6 semaines chez l'adulte. Elle n'est plus commercialisée en France mais reste parfois disponible dans d'autres pays.

En cas de contre-indications ou de manque de griséofulvine, la terbinafine (250 mg/jour pendant 2 à 4 semaines chez l'adulte, 125 mg/jour chez l'enfant de 20–40 kg et 62,5 mg/jour si le poids est inférieur à 20 kg) est indiquée en cas de teignes endothrix à *Trichophyton* sp. Les études ont montré une efficacité de la griséofulvine en cas de teigne à *Microsporum* sp., alors que la terbinafine est plus efficace en cas de teigne à *Trichophyton* sp. L'itraconazole 3–5 mg/kg/jour pendant 4 à 6 semaines est apparu comme le traitement le plus adapté aux teignes microsporiques. Le fluconazole 6 mg/kg/jour pendant 3 semaines et le ketoconazole 8 mg/kg/jour pendant 6 semaines ont une action similaire sur les teignes à *Trichophyton* sp. Un groupe de travail coordonné par le Centre de Preuves en Dermatologie et intégrant des membres des sociétés savantes impliquées (Société Française de Dermatologie [SFD], Société Française de Mycologie Médicale [SFMM], Société Française de Pédiatrie [SFP], Société Française de Dermatologie Pédiatrique [SFDP] et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [SPILF]) a élaboré

un nouvel algorithme de prise en charge des enfants atteints de teigne afin de répondre à l'absence de disponibilité de la griséofulvine en France (figure 1).

Figure 1. Algorithme 2021 de la prise en charge des teignes du cuir chevelu suite à l'arrêt de commercialisation de la griséofulvine



5.2. Traitement local

Le traitement local et des mesures additives sont nécessaires : utilisation d'un shampooing antifongique, d'un kératolytique pour décaper les croûtes, d'un antifongique local. On coupe les cheveux aux ciseaux et on désinfecte les bonnets et les instruments de coiffure par un antifongique. Dans le cas de kérion, on préconise de faire épiler les plaques et de traiter le patient par un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'un antalgique en cas de besoin. Il n'est pas indiqué de prescrire des corticoïdes par voie générale.

Le traitement des teignes chez le nourrisson de moins d'un an (chez qui la maturation hépatique est incomplète) et chez la femme enceinte ou allaitante se limite à l'application d'un antifongique local.

En cas d'atteinte par un agent fongique anthropophile, il est nécessaire de pratiquer une enquête familiale, de rechercher les porteurs sains en particulier les mères en pratiquant un écouvillonnage. Dans le cas de teigne zoophile, l'animal en cause doit être traité. L'éviction scolaire n'est pas exigée si le traitement est mis en route dès le diagnostic établi.

La surveillance du traitement est clinique et mycologique après 6 semaines de traitement. Il est nécessaire, si possible, de contrôler la négativité de l'examen direct et de la culture.

5.3. Prévention

Tous les membres de la famille doivent être examinés et traités simultanément en cas de découverte de teigne. Les parents, les camarades de classe et les camarades de jeu doivent être informés afin que leurs enfants puissent être examinés et traités si nécessaire. Il faut décourager le partage des fomites et la participation à des sports de contact. Il convient de pratiquer un nettoyage adéquat des objets partagés potentiellement contaminés (fomites) comme les peignes, les brosses et les chapeaux. Il est conseillé aux membres de la famille d'utiliser des shampooings antifongiques en même temps que le traitement afin de prévenir la transmission «ping-pong» entre les membres de la famille.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.cdanofel.fr

http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/dermatophytoses/site/html/cours.pdf

Infection et grossesse (hors VIH)

1. Épidémiologie

Les infections sont une cause majeure de mortalité maternelle dans le monde (figures 1 et 2).

Figure 1. Mortalité maternelle dans le monde (pour 100 000 naissances vivantes) OMS 2015

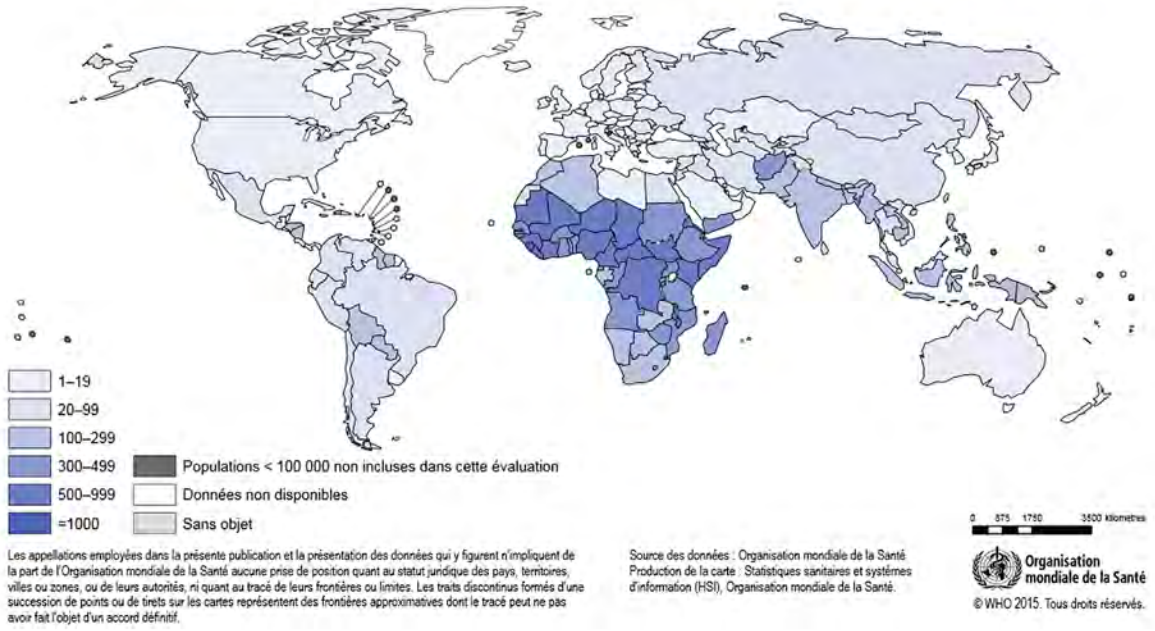
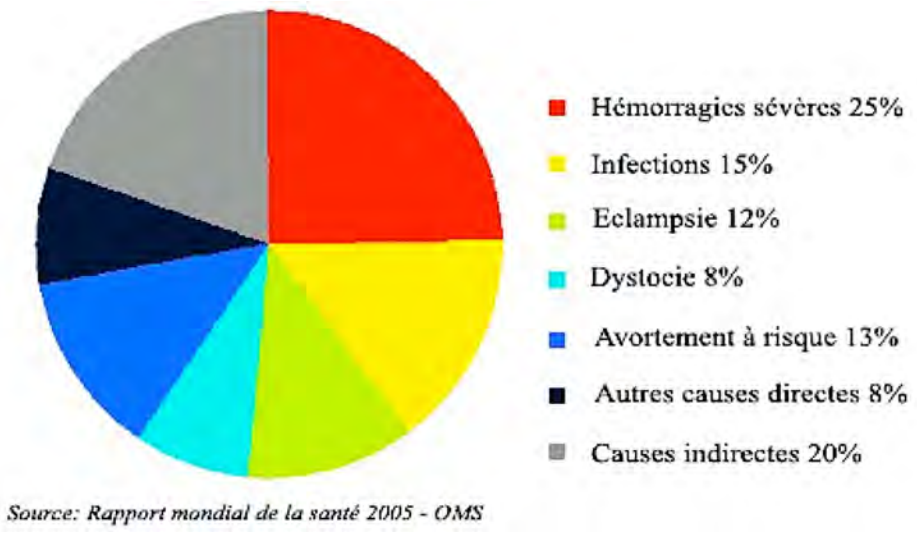


Figure 2. Causes de la mortalité maternelle dans le monde



2. Physiopathologie

L'infection survenant pendant la grossesse menace la mère et le fœtus.

La fièvre élevée peut, par elle-même, c'est-à-dire de façon non spécifique, être cause d'avortement ou d'accouchement prématuré. Une infection peut compromettre la grossesse à tout moment par :

- avortement précoce ou tardif (consécutif à la mort fœtale) ;
- embryopathie avec malformations, lorsque l'infection survient au premier trimestre ;
- fœtopathie avec atteintes viscérales ou retard de croissance lorsqu'elle survient plus tard ;
- chorio-amniotite avec risque de rupture prématurée des membranes ;
- accouchement prématuré ;
- infection néonatale immédiate ou infection retardée (post-natale).

Par leur fréquence, les infections communautaires courantes (paludisme, infections respiratoires basses, tuberculose, infections urinaires, infections génitales) sont souvent impliquées dans les pathologies fœtales en pays tropical.

Certaines infections, par une fréquence majorée et un risque fœtal élevé, sont plus particulières à la grossesse : infection à streptocoque B, listériose, arboviroses (Zika). D'autres infections, pour la plupart bénignes en dehors de la grossesse, deviennent ici potentiellement graves : toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirose, herpès, hépatite E, syphilis… D'autres infections non dépistées peuvent compromettre le pronostic de l'enfant et de la mère : tuberculose, VIH et VHB. Enfin certaines infections virales comme la COVID 19 et la grippe peuvent être plus grave chez la femme enceinte et compromettre le déroulement de la grossesse (tableau 1).

Quelques antibiotiques sont contre-indiqués lors de la grossesse et de l'allaitement (tableau 2).

3. Agents infectieux d'importance au cours de la grossesse et conséquences fœtales (tableau 1)

Tableau 1. Infections d'importance au cours de la grossesse et conséquences fœtales

Bactériose	Atteinte	Virose	Atteinte	Parasitose	Atteinte
Listériose	NN, PN	Hépatite B	PN	Paludisme	F, NN
Inf. à strepto. B	NN	VIH-SIDA	NN, PN	Toxoplasmose	E, F, PN
Infection urinaire	NN, F	Rubéole	E, F, NN, PN	Maladie de Chagas	NN, PN
Sepsis bactérien	NN	Cytomégalovirose	E, F, NN, PN		
Syphilis	F, NN, PN	Herpès	NN		
IST : gonococcie, chlamydiose	NN, PN	Papillomavirose	PN		
Leptospirose	F	Varicelle	E, NN		
		Parvovirose B19	F, NN		
		Rougeole	NN		
		Dengue	NN		
		Zika	E, F		

E : embryopathie ; F : fœtopathie ; NN : infection néonatale ; PN : expression post-natale

3.1. Paludisme et grossesse (voir le chapitre « Paludisme »)

Au cours de la grossesse, le paludisme :

- est plus fréquent, surtout chez la primigeste et durant les premières semaines (il y a une diminution des anticorps antimalariques acquis lors de la grossesse) ;
- est plus grave : la taux de létalité peut atteindre 50 % ;
- pose un problème de diagnostic différentiel avec l'éclampsie (coma, pas de fièvre, convulsions, HTA, prise de poids, œdèmes, protéinurie) et la fièvre puerpérale ;
- aggrave l'anémie (anémie hémolytique ou mixte de la mère surtout à partir de la vingtième semaine) justifiant une transfusion lente si l'hématocrite est inférieur à 20 %, le risque de dystocie par hypoxie utérine et le risque d'hémorragie de la délivrance ;
- se traduit par une infestation parasitaire plus importante au niveau du placenta (mesurable par apposition du placenta sur lame et examen parasitologique direct après coloration) que dans le sang maternel avec, comme conséquences, un épaississement de la membrane basale du trophoblaste, une dégénérescence des villosités, une nécrose syncytiale, une pigmentation malarique et une hypoxie ;
- favorise les avortements, la mortinatalité, l'hypotrophie du nouveau-né (le paludisme est une cause de petit poids à la naissance).

Le passage des anticorps maternels IgG de la mère à l'enfant explique la prémunition chez ce dernier avant l'âge de 4 mois (associé au rôle de l'hémoglobine fœtale).

Le passage de parasites de la mère à l'enfant est rare : le paludisme congénital est donc exceptionnel. Il est rare en zone de paludisme stable du fait des anticorps protecteurs transmis (0,5 % des naissances) mais plus fréquent en zone de paludisme instable (10 %). Il faut éliminer une piqûre du nouveau-né par un anophèle. Il est asymptomatique ou entraîne un ictère, une anémie hémolytique ou une hépato-splénomégalie (diagnostic avec la rubéole congénitale, la toxoplasmose, la syphilis, l'infection par le CMV, l'hépatite virale B).

L'allaitement ne transmet pas le paludisme de la mère à l'enfant. La chloroquine passe en faible quantité chez le fœtus, sans danger pour lui. Il n'y a pas de toxicité particulière des antipaludiques usuels chez la femme enceinte ; les tétracyclines sont contre indiquées. Les dérivés de l'artémisine PO peuvent être utilisés pendant toute la grossesse. L'artésunate IV peut être utilisé pour les paludismes graves survenant au cours du deuxième et du troisième trimestre et son indication doit être discutée au cas par cas s'il y a des signes de gravité du paludisme au premier trimestre. La quinine ne fait pas avorter. Le traitement présomptif intermittent du paludisme chez les femmes enceintes par la sulfadoxine-pyriméthamine lors des consultations prénatales du 2e et 3e trimestre de grossesse fait partie du programme de lutte contre le paludisme recommandé par l'OMS.

3.2. Syphilis et grossesse

(voir les chapitres « Infections néonatales » et « Ulcérations génitales »).

3.3. Tuberculose et grossesse

Grossesse et *post-partum* sont des périodes de susceptibilité particulière pour la femme (réveil d'une infection ancienne, réinfection). Les examens radiologiques doivent être pratiqués avec parcimonie et prudence (protection de l'abdomen par cache plombé). Il faut traiter promptement la mère comme on le ferait en dehors de la grossesse. Il n'y a pas de transmission prénatale. Si la mère est bacillifère au voisinage du terme, la règle traditionnelle de l'isolement et de la séparation d'avec l'enfant doit être discutée. L'allaitement peut être maintenu et il n'est pas nécessaire de séparer l'enfant de la mère en réalisant promptement un traitement curatif chez la mère et prophylactique chez l'enfant (isoniazide : 5-10 mg/kg/jour pendant 6 mois) en l'absence de résistance. L'analyse du placenta peut être effectuée à la naissance pour guider la stratégie thérapeutique. Le pyrazinamide et la rifampicine ne présentent aucune contre indication durant la grossesse. Le traitement par les antituberculeux classiques ne doit pas être modifié durant la grossesse. Une supplémentation par la vitamine K1 doit être proposé en fin de grossesse pour limiter le risque hémorragique lié à la rifampicine. Le BCG doit, dans tous les cas, être pratiqué au décours du traitement de l'enfant et une surveillance clinique maintenue pendant un an (voir le chapitre « Tuberculose »).

3.4. Listériose et grossesse

La fréquence de la listériose est estimée entre 1/250 à 1 000 grossesses. La transmission au fœtus se fait avant la naissance (transplacentaire ou ascendante) ou au moment de la naissance. La maladie est bénigne pour la mère : fièvre modérée et bien tolérée sans point d'appel, parfois diarrhée. Un avortement ou une rupture prématurée de la poche des eaux peuvent survenir. Le diagnostic se fait par les hémocultures. L'enfant présente habituellement des signes de sepsis à la naissance (premières heures ou premiers jours) ou de méningite retardée (8 jours), gravissimes dans les deux cas. Le risque de listériose implique une utilisation large et empirique de l'amoxicilline en cas de fièvre au cours de la grossesse (les C3G sont inactives) (voir le chapitre « Listériose »).

3.5. Infections urinaires et grossesse

Très communes et fréquemment asymptomatiques, elles compliquent 5 à 10 % des grossesses. Elles imposent une recherche systématique devant toute fièvre et lors de toute visite au troisième trimestre (bandelette au minimum). Elles sont dominées par *E. coli* suivi par d'autres bacilles Gram négatif, mais aussi par les streptocoques D (entérocoque). Négligées, elles font courir le risque d'un accouchement prématuré et d'un sepsis néonatal (voir le chapitre « Infections urinaires communautaires »). Toutes les bactériuries de la femme enceinte doivent donc être traitées. Il est à noter une augmentation des résistances aux antibiotiques dans certains pays à ressources limitées qui peut exposer la femme enceinte à un échec thérapeutique, d'où l'intérêt de pratiquer un antibiogramme.

3.6. Infections sexuellement transmises et grossesse (VIH et syphilis exclus)

Le gonocoque est bien connu comme agent de l'ophtalmie du nouveau-né, de même que *Chlamydia trachomatis* (voir le chapitre « Infections oculaires »). Dans les pays à ressources limitées, un traitement systématique du nouveau né par un collyre antiseptique ou antibiotique est donc recommandé. *C. trachomatis* expose le nouveau-né au risque de pneumopathie.

L'herpès génital de la mère au voisinage du terme fait courir un risque d'herpès néonatal, rare mais de haute gravité. La césarienne, en l'absence de traitement médical, réduit ce risque et est indiquée :

- si la primo-infection survient après 34 semaines d'aménorrhée ;
- en cas de récurrence datant de moins de 8 jours avant l'accouchement.

L'accouchement par voie basse est indiqué :

- en cas de rupture prématurée des membranes (> 6 heures) ;
- dans les cas de primo-infection si un traitement par valaciclovir est institué (à la dose de 1 g/j depuis la primo-infection) ou dans les cas de récurrence si un traitement par valaciclovir est institué (à la dose de 1 g/j durant au moins 5 jours).

Les papillomavirus peuvent causer des papillomes laryngés de l'enfant lorsque les lésions géntales sont abondantes chez la mère.

Mycoplasma hominis et *Ureaplasma*, mais aussi *Gardnerella vaginalis* et les *Trichomonas* peuvent, à partir des voies génitales maternelles, causer infections ascendantes, chorio-amniotites, rupture des membranes et accouchements prématurés (voir les chapitres « Écoulement vaginal » et « Infections pelviennes chez la femme »).

3.7. VIH-SIDA et grossesse (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »)

3.8. Rubéole et grossesse

Lors de la survenue d'une rubéole pendant la grossesse, le risque d'embryo-fœtopathie est majeur (70 % au premier trimestre et 35 % au second) et les conséquences sévères : malformations cérébrales (microcéphalie, retard mental), oculaires (cataracte, microphtalmie), cardiaques et, surtout, surdité neurosensorielle.

Dans les pays à ressources limitées, l'incidence générale de la rubéole est mal connue. La plupart des infections semblent survenir durant l'enfance, de sorte que la très grande majorité des jeunes femmes est immunisée à l'âge de la première grossesse. Une politique de dépistage sérologique systématique serait probablement peu rentable mais une campagne de vaccination résoudrait ce problème. Le diagnostic clinique est hasardeux et requiert obligatoirement une confirmation sérologique.

3.9. Toxoplasmose et grossesse

L'infection maternelle est le plus souvent asymptomatique et soulève les mêmes questions que la rubéole (voir ci-dessus). Le risque de transmission au fœtus croît avec l'âge de la grossesse (5 % dans les premières semaines, 75 % à terme). A l'inverse, les atteintes sont d'autant plus graves qu'elles surviennent plus précocement dans la grossesse. Elles concernent le système nerveux central mais ne touchent que 1 % des nouveau-nés à risque. L'infection materno-fœtale est accessible au traitement par la sulfadiazine + pyriméthamine (voir le chapitre « Toxoplasmose »).

3.10. Cytomégalovirose et grossesse

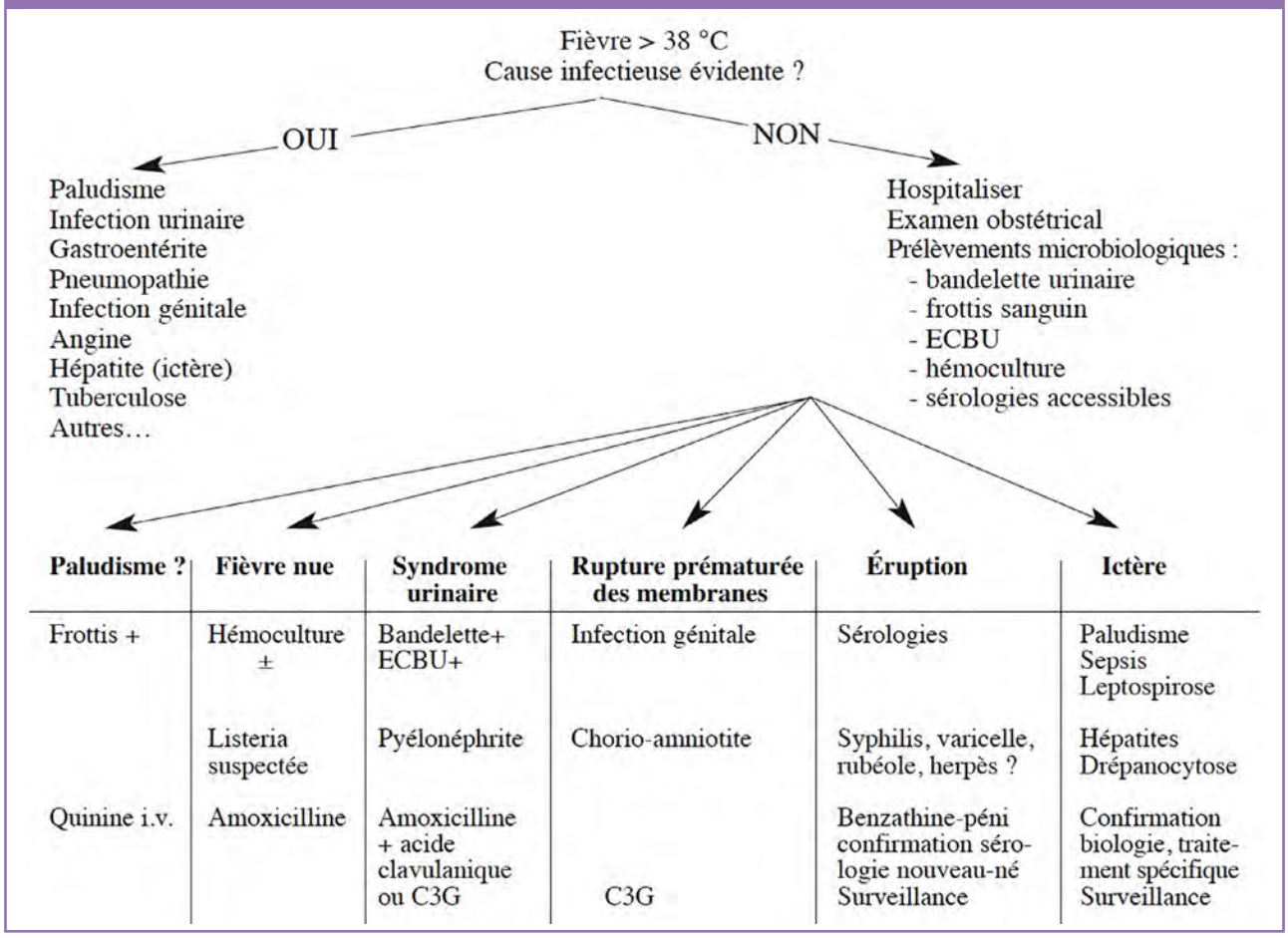
L'infection maternelle est le plus souvent asymptomatique et soulève les mêmes questions que la rubéole (voir ci-dessus). Le risque de transmission du CMV est élevé (environ 40 %) à tous les stades de la grossesse. L'atteinte fœtale-néonatale sévère, voire létale, est rare (< 15 % des cas). Le risque majeur est dû aux séquelles, essentiellement à type de surdité, et de l'ordre de 10 % des enfants infectés (voir le chapitre « Infections par le CMV et l'EBV »).

3.11. Varicelle

La varicelle peut être sévère chez la mère (pneumopathie rare mais grave). Au cours du premier trimestre (septième à vingt-et-unième semaine), le risque malformatif (varicelle congénitale) existe mais est rare (< 1/1 000) : atteinte cérébrale, oculaire, des membres, hypotrophie fœtale. Si l'infection de la mère survient à l'approche du terme, le risque est celui d'une varicelle néonatale (30 % des nouveau-nés) grevée d'une mortalité élevée. Dans ce dernier cas, un traitement de la mère par aciclovir atténue le risque néonatal.

4. Conduite à tenir en cas de fièvre au cours de la grossesse (figure 3)

Figure 3. Conduite à tenir en cas de fièvre au cours de la grossesse



5. Antibiotiques autorisés et contre-indiqués au cours de la grossesse (tableau 2)

Tableau 2. Antibiotiques autorisés et contre-indiqués au cours de la grossesse

Antibiotique (classe)	Premier trimestre	Deuxième trimestre	Troisième trimestre
Pénicillines	+	+	+
Amoxicilline + ac. clav.	+	+	+
Céphalosporines	+	+	+
Aminosides*	-	-	-
Quinolones*	-	-	-
Cotrimoxazole (possible au deuxième et troisième trimestre)	-	+	+
Nitrofuranes (utilisables quelque soit le terme de la grossesse)	+	+	+
Imidazolés (possibles quelque soit le terme)	+	+	+
Phénicolés	-	-	-
Glycopeptides	+	+	+
Macrolides	+	+	+
Cyclines	-	-	-
Rifampicine	+	+	+
Autres anti-TB sauf pyrazinamide et streptomycine	+	+	+

* : utilisables en situation vitale et pour une durée brève (< 72 heures) ; + : autorisés ; - : contre-indiqués

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Causes de mortalité maternelles OMS :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality

Paludisme et grossesse OMS :
https://www.who.int/fr/publications-detail/guidelines-for-malaria

IST et grossesse OMS et CDC :
https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)
https://www.who.int/data/gho/data/themes/sexually-transmitted-infections
https://www.cdc.gov/std/pregnancy/default.htm

Infections puerpérales

1. Épidémiologie

La fièvre puerpérale (FP) est une infection maternelle grave, historique, épidémique, causée par des streptocoques β-hémolytiques du groupe A et survenant dans les jours suivant l'accouchement ou une fausse couche (voir le chapitre « Infection et grossesse »). C'est initialement une endométrite (infection de la surface placentaire dénudée de l'endomètre) qui peut s'étendre secondairement aux viscères pelviens ou se généraliser (voir le chapitre « Infections pelviennes chez la femme »). La contamination, souvent nosocomiale et véhiculée par les mains, les instruments et l'absence de port de masque, est d'origine externe et se fait au cours de l'accouchement. Le pronostic était redoutable avant l'ère des antibiotiques. Le fœtus n'est pas concerné par l'infection. La FP a pratiquement disparu aujourd'hui partout où les règles d'hygiène de base sont respectées et où l'accès aux antibiotiques est aisé.

L'infection du *post-partum* au sens plus large reste aujourd'hui très fréquente dans les pays à ressources limitées. Plusieurs entités sont définies par l'OMS depuis 1992 (tableaux 1 et 2) :

1) le sepsis puerpéral : infection des voies génitales du début du travail et/ou de la rupture des membranes jusqu'au 42e jour *post-partum* ;
2) les Infections puerpérales : toutes les infections survenant du début du travail et/ou de la rupture des membranes jusqu'au 42e jour *post-partum* ;
3) les endométrites du *post-partum* : infections du post-partum impliquant l'utérus (muqueuse utérine, myomètre et paramètres).

Complication majeure du *post-partum*, elle constitue surtout la première cause de mortalité des accouchées : 15 à 35 % des décès et 30 % des hystérectomies lui sont imputables (tableaux 1 et 2). En Afrique, la FP complique 2 % des accouchements qui ont lieu dans les centres équipés et 5 à 6 % de ceux qui ont lieu hors centre, c'est-à-dire la grande majorité. La mortalité, dans le premier cas de figure, est de l'ordre de 5 %. Le spectre des germes en cause est étendu et inclut, outre le streptocoque historique, staphylocoques, entérocoques, gonocoque, anaérobies (*Clostridium perfringens*) et bacilles Gram négatif (BGN). Ces germes sont rarement recherchés et identifiés. L'infection est soit communautaire et sporadique (plus fréquente dans les pays à ressources limitées), soit nosocomiale et épidémique.

Il faut rappeler que le *post-partum* est une période de susceptibilité accrue aux infections en général.

Tableau 1. Sepsis puerpéral : situation parmi les complications du *post-partum*

Principales complications du *post-partum* **(par ordre de fréquence)**	**Responsabilité dans la mortalité maternelle**
1. Sepsis puerpéral	15 à 35 %
2. Hémorragies	17 %
3. Éclampsie	12 %
4. Rupture utérine	
5. Déchirures périnéales	
6. Fistules recto-vaginales	
7. Anémie maternelle	

Tableau 2. Sepsis puerpéral : données épidémiologiques
• Première cause de décès maternel • 2 à 6 % des accouchements • Survenue dans le post-partum précoce : 3e - 5e jour • Mortalité de 5 % environ dans les centres équipés • Germes polymorphes (rarement identifiés) : streptocoques, BGN, anaérobies • Caractère sporadique ou épidémique (nosocomial)

Facteurs favorisants (tableau 3).

Tableau 3. Facteurs favorisants de la fièvre puerpérale	
• Défaut de soins anténataux • Défaut d'assistance et d'équipement pour l'accouchement • Rupture prématurée des membranes • Chorio-amniotite, gonococcie • Conditions d'hygiène précaires autour de l'accouchement	• Touchers vaginaux excessifs pendant le travail • Dystocies et toutes causes de travail prolongé • Manœuvres obstétricales • Rétention placentaire • Toutes procédures et instruments non stériles, absence de masque • Anémie maternelle • Césarienne

2. Manifestations cliniques

La fièvre débute vers le troisième ou le quatrième jour après l'accouchement, initialement modérée, mais s'élevant au fil des jours avec apparition possible d'un syndrome toxique. Le pelvis est spontanément douloureux et les lochies abondantes et fétides, voire hémorragiques (hémolysines du streptocoque). À la palpation abdominale, l'utérus est sensible, mou, non rétracté et de trop grande taille relativement à la date de l'accouchement.

Les complications surviennent en l'absence d'antibiothérapie :

- complications loco-régionales : hémorragies des suites de couche, abcès et empyème utérin, salpingite, abcès tubo-ovarien, phlegmon pelvien, phlébite pelvienne, stérilité (voir le chapitre « Infections pelviennes chez la femme ») ;
- complications générales : péritonite, bactériémie, choc septique.

3. Diagnostic

Le diagnostic positif est basé d'abord sur la clinique et la chronologie. Des prélèvements des lochies, quand ils sont possibles, ont un intérêt épidémiologique.

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres causes de fièvre dans les suites de couches (tableau 4).

Tableau 4. Diagnostic différentiel des fièvres du *post-partum*		
Diagnostic différentiel	**Date de survenue**	**Argument**
Lymphangite, abcès du sein	J5 - J15	Douleur localisée au sein
Infection urinaire	Tout moment	Souvent asymptomatique, ECBU systématique
Pneumopathie	Tout moment	Clinique, radio
Paludisme*	Tout moment	Selon contexte
Tuberculose*	Tout moment	Antécédents, entourage, radio
Infection à VIH et complications*	Tout moment	Sérologie
Phlébite puerpérale	J10 et au-delà	
Maladie de système : lupus		Antécédents, auto-anticorps

* Ces infections sont transmissibles au nouveau-né et imposent de reconsidérer l'état du nouveau-né (voir le chapitre « Infections néonatales »)

4. Traitement

Il est résumé dans le tableau 5.

Tableau 5. Conduite à tenir face à une fièvre puerpérale		
Traitement antibiotique	**Autres mesures**	**Chirurgie**
Amoxicilline ± acide clavulanique x 10 jours + gentamicine x 3 jours ou clindamycine + gentamicine	Révision utérine. Ocytociques Mobilisation Lever précoce	Non systématique : • drainage • hystérectomie ultime

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Recommandations OMS 2015 :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205684/WHO_RHR_16.01_fre.pdf;sequence=1

Infections néonatales

L'infection néonatale (INN) (survenue entre la naissance et le 28e jour) est un problème de santé publique majeur dans les pays à ressources limitées, source d'une mortalité élevée.

1. Épidémiologie

L'INN est une cause importante et ubiquitaire de morbidité et de mortalité. Son incidence est plus élevée chez les prématurés (< 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou < 2 500 g) en raison de leur immaturité immunologique, de la fréquente nécessité de procédures invasives (sonde naso-gastrique, alimentation parentérale, assistance respiratoire). Plusieurs situations à risque d'infections materno-fœtales ont été identifiées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (tableau 1).

La létalité des INN est souvent élevée dans les pays à ressources limitées, de 20 à 70 %, plus fréquente chez les prématurés. Selon l'OMS, les INN sont responsables d'environ 40 % des 4 millions de décès annuels de nouveau-nés dans le monde, dont 99 % surviennent dans les pays à ressources limitées.

Tableau 1. Facteurs de risque d'infection materno-fœtale (OMS 2007)
Infection utérine
Fièvre maternelle depuis le début du travail et jusqu'à 3 jours après la naissance
Chorio-amniotite
Prématurité < 35 semaines d'aménorrhée
Rupture prolongée des membranes plus de 18 h avant la naissance

2. Physiopathologie

On distingue les infections materno-fœtales (IMF), pouvant être acquises avant, pendant ou après la naissance, des infections nosocomiales, dont la survenue peut être précoce (dès le premier jour de vie) et qui posent des problèmes cruciaux.

2.1. Infections materno-foetales

Les voies de contamination du nouveau-né sont au nombre de trois :
- voie ascendante, la plus commune, à partir des voies génitales maternelles (exemple : streptocoque B). La rupture prolongée des membranes majore considérablement le risque (de 10 à 100 fois au-delà de 18-24 heures) ;
- voie hématogène, plus rare (< 10 % des cas) après bactériémie maternelle (*E. coli*, *Listeria*) ;
- ingestion, inhalation ou par voie cutanéo-muqueuse au passage dans la filière génitale.

Colonisation

Elle doit être distinguée de l'infection. Sa définition requiert la normalité de la clinique et de la biologie inflammatoire. Elle nécessite néanmoins une attention particulière car elle en accroît le risque, surtout en cas de forte charge bactérienne.

2.2. Infections nosocomiales

Elles sont redoutées dans les unités de néonatologie en milieu tropical ainsi que lors des accouchements ne respectant pas les règles d'hygiène fondamentales. Leur fréquence élevée s'explique par de nombreux facteurs : surpopulation dans ces unités, multiplicité non maîtrisée des soins à risque, défauts d'hygiène. Elles sont devenues majoritaires au sein des INN précoces. Leur pronostic est d'autant plus péjoratif que les taux de résistances

aux antibiotiques des bactéries en cause (entérobactéries porteuses de beta-lactamases à spectre élargi (BLSE) ou de carbapénèmases, bactéries de l'environnement…) sont élevés alors que les antibiotiques de 2e ligne sont coûteux et peu disponibles. Pourtant, ces infections sont accessibles à une prévention efficace et sans surcoût.

3. Manifestations cliniques

Elles sont peu spécifiques et polymorphes (tableau 2).

Pour les cas les plus sévères, elles traduisent l'existence de :
- septicémie (voir le chapitre « Syndromes septiques et choc septique ») ;
- pneumonie (voir le chapitre « Infections respiratoires basses ») ;
- méningite (voir les chapitres « Méningites » et « Méningo-encéphalites »).

Tableau 2. Signes cliniques des INN
Troubles respiratoires : tachypnée, apnée, cyanose, signes de lutte (indice de Silverman)
Troubles hémodynamiques : tachypnée, tachycardie, temps de recoloration cutanée élevé, PA basse
Troubles digestifs : météorisme, refus alimentaire, vomissements, hépatomégalie, entérocolite
Troubles neurologiques : somnolence, hypotonie, convulsions, méningite
Signes généraux : pâleur, teint gris, ictère, hypo- ou hyperthermie, geignement
Splénomégalie

Un geignement doit être considéré comme évocateur d'une infection jusqu'à preuve du contraire.

4. Examens essentiels au diagnostic

4.1. Examens biologiques

Ils sont non spécifiques. Le bilan comporte chaque fois que possible : numération-formule sanguine (NFS), protéine C-réactive (CRP) (après la 12e heure de vie), glycémie et, en fonction de la clinique : radiographie du thorax, ponction lombaire, hémocultures.

4.2. Bactériologie

Elle est essentielle pour confirmer le diagnostic et adapter l'antibiothérapie :
- mère : prélèvement vaginal, examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) et, selon les cas : placenta, hémoculture ;
- enfant : hémoculture (prélever au moins 1 ml), examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) systématique (en France) si l'enfant est symptomatique ou si l'hémoculture est positive ou en cas de signes neurologiques (recommandations OMS).

La fréquence des bactéries incriminées dépend du caractère précoce (3 premiers jours de vie) ou tardif (4 jours de vie et plus) de l'infection (tableau 3). Dans le premier cas, l'origine est avant tout maternelle mais une cause nosocomiale est possible, en particulier si le nouveau né a du être réanimé. Après 3 jours de vie, le risque d'infection liée aux soins, due à une bactérie multirésistante, est élevé.

Tableau 3. Principales bactéries pathogènes responsables d'INN dans les PED		
INN précoce	**INN tardive**	**Infection nosocomiale**
Escherichia coli *Staphylococcus aureus* Bactéries multirésistantes (*Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter* et autres bacilles à Gram négatif) Streptocoque B Entérocoque *Listeria monocytogenes* *Hæmophilus* Pneumocoque	*E. coli* *S. aureus* Bactéries multirésistantes (*Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter* et autres bacilles à Gram négatif) Streptocoque B *Chlamydia trachomatis* IST : syphilis, chlamydiose	Entérobactéries +++ (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter*) *Pseudomonas* *Acinetobacter* Staphylocoque à coagulase négative (chez les prématurés) Salmonelles mineures

5. Infections bactériennes néonatales

5.1. Infections materno-fœtales (voir le chapitre « Infections puerpérales »)

Dans les pays occidentaux, la bactérie de loin la plus fréquente est le streptocoque B, suivie d'*E. coli*, ce dernier étant plus fréquent chez le prématuré et les enfants dont la mère a reçu une antibioprophylaxie *per partum*, recommandée en cas de risque infectieux ou de portage maternel du streptocoque B.

Dans les pays à ressources limitées, l'épidémiologie des INN est souvent mal connue. Les études notent une prédominance des bacilles à Gram négatif (BGN) dont *E. coli*, surtout dans les INN précoces, suivis du staphylocoque doré. Le streptocoque B est beaucoup plus rare qu'en Occident. Les entérobactéries transmises par la mère sont le plus souvent résistantes à l'ampicilline (jusqu'à 100 % pour *E. coli* dans certains pays) et nécessitent en général le recours aux céphalosporines de 3e génération (C3G). Plus récemment, les taux de résistance aux C3G (BLSE) et aux carbapénèmes (carbapénèmase) ont augmenté, limitant les ressources thérapeutiques. Les autres bactéries sont plus rarement rencontrées. La listériose est très rare du fait du mode de conservation des aliments (absence de réfrigération). Comme l'entérocoque, elle résiste naturellement aux C3G.

Les bactéries responsables d'infections sexuellement transmissibles (IST) sont plutôt cause d'IMF tardive : *Chlamydia trachomatis* avec un risque oculaire et pulmonaire, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* sont rarement impliqués. Le gonocoque est à l'origine d'infections oculaires qui doivent être prévenues par l'instillation systématique de collyre antiseptique (nitrate d'argent) ou antibiotique (voir le chapitre « Infections oculaires ») à la naissance. Il peut donner des atteintes systémiques.

Devant une INN tardive à présentation pulmonaire, il faut évoquer d'emblée une infection par des Chlamydiæ. Il faut aussi penser à une tuberculose périnatale, de révélation parfois précoce, surtout en cas d'échec de l'antibiothérapie de 1re intention. C'est une urgence thérapeutique, dont l'incidence serait en augmentation avec la pandémie à VIH.

La syphilis congénitale est encore endémique dans de nombreux pays du fait de l'insuffisance du dépistage maternel. Elle peut être liée à une contamination *in utero* ou *per partum*. Les conséquences malformatives (osseuses, neurologiques ou sensorielles) sont d'autant plus graves que la contamination a été plus précoce. L'existence de signes cutanés (plaques muqueuses, pemphigus bulleux) doit faire évoquer le diagnostic. Le diagnostic est apporté par le prélèvement des lésions et du LCR (tréponème à l'examen direct) et la sérologie (voir le chapitre « Ulcérations génitales »). La découverte d'une sérologie positive chez un bébé asymptomatique né de mère syphilitique conduit à le traiter.

5.2. Infections nosocomiales

Elles sont dues à des bactéries souvent multirésistantes, responsables d'épidémies dans les unités de néonatologie, d'où leur prédominance actuelle au sein des INN chez les nouveau-nés nés à l'hôpital. Elles sont domi-

nées par les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*…) fréquemment sécrétrices d'une BLSE ou d'une carbapénèmase ou d'une céphalosporinase induite. Les autres bactéries rencontrées sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, etc. Les staphylocoques à coagulase négative sont sous-estimés chez les prématurés car souvent non pris en compte comme pathogènes.

5.3. Tétanos néonatal

Il est encore présent dans de nombreux pays (létalité d'environ 70 %). La contamination est le plus souvent un soin septique (section, ligature) du cordon ombilical. L'incubation va de 1 à 21 jours (moyenne : 7 j). Les symptômes initiaux sont un refus de téter (photo 1), puis surviennent les contractures typiques (photo 2) et une fièvre. La conscience est conservée. L'échelle de Dakar permet d'établir un pronostic. La prévention repose avant tout sur la vaccination des mères avant ou pendant la grossesse, et par l'amélioration de l'hygiène de l'accouchement (voir le chapitre « Tétanos »).

Photo 1. Nourisson atteint de trismus et refusant de têter (OMS)

Photo 2. Nourisson en opistothonos (OMS)

6. Paludisme néonatal

Voir le chapitre « Infections et grossesse ».

7. Infections virales néonatales

Voir le chapitre « Infections et grossesse ».

De fréquence mal appréciée, probablement élevée, mais de diagnostic difficile dans les pays à ressources limitées et d'expression clinique très variable selon le virus (embryopathie, fœtopathie, symptomatologie d'organe, asymptomatique…), elles sont abordées ailleurs avec les IMF et concernent les virus VIH, CMV, VZV, VHB, rougeole, rubéole et parvovirus B19. Certaines sont d'acquisition post-natale (rotavirus et VRS).

8. Infections fongiques néonatales

Essentiellement post-natales et/ou nosocomiales et liées à la baisse des défenses immunitaires, aux gestes invasifs, aux antibiotiques et corticoïdes, ce sont essentiellement des candidoses oro-pharyngées, oculaires, cutanées et systémiques.

9. Traitement curatif des INN bactériennes (tableau 4)

Le choix de 1re intention recommandé par l'OMS associe aminopénicilline et aminoside (gentamicine). Il est largement probabiliste car l'agent pathogène est rarement connu d'emblée. Il dépend donc de l'histoire de la grossesse et de l'épidémiologie bactérienne locale, de l'âge du nouveau-né, de sa symptomatologie et, le cas échéant, d'un isolement bactériologique avec antibiogramme.

Ce choix peut-être modifié localement en raison du niveau de résistance à l'ampicilline des BGN qui, s'il est élevé, doit laisser sa place aux C3G. A noter, l'importance croissante des résistances des BGN dues aux BLSE et aux carbapénèmases conduisant souvent à une impasse thérapeutique.

En cas de méningite, la C3G doit être privilégiée en raison d'une concentration minimale inhibitrice (CMI) meilleure que celle de l'aminopénicilline, même sur *E. coli* sensible, et sa posologie doit être doublée. La durée du traitement d'une infection avérée est de 10 jours en cas de bactériémie ou de pneumonie. En cas de méningite, il est de 14 jours pour le streptocoque B et de 3 semaines pour *E. coli*.

Les deux antibiotiques ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou administrés dans le même site du fait d'une inactivation réciproque, source d'échec.

Tableau 4. Choix thérapeutiques dans les INN bactériennes dans les pays à ressources limitées

INN précoce	INN tardive	Infection nosocomiale
Ampicilline 50 mg/kg/j x 2/jour ou Céfotaxime 50 mg/kg/j x 2/jour si gravité clinique, méningite (en doublant la dose) ou résistances locales élevées + Gentamicine 5 mg/kg/j x 1/jour (2-3 jours maximum)	Idem (+ Erythromycine 50 mg/kg/jour si signes oculaires ou pulmonaires)	C3G + aminoside : plutôt l'amikacine ou autre association selon l'antibiogramme

En cas de risque infectieux tel que défini par l'OMS (tableau 1) ou en fonction des données locales, l'antibiothérapie doit être systématique dès la naissance, après les prélèvements bactériologiques. Elle sera arrêtée au 3e jour si l'état clinique (+/- CRP) est resté normal.

Dans les autres situations à risque infectieux, c'est la surveillance clinique et biologique (CRP à partir de H12, éventuellement refaite 6 à 12 h plus tard pour évaluer sa cinétique) qui permettra de décider ou non de la mise en route de l'antibiothérapie.

En cas d'infection nosocomiale suspectée ou documentée bactériologiquement, il faut recourir à des choix de 2e intention, toujours en association, en fonction des produits disponibles : fluoroquinolones, amikacine, imipénem, colimycine injectable.

10. Prévention des INN

Elle se justifie par la gravité (morbidité et mortalité) des INN et la difficulté de la prise en charge dans les pays à ressources limitées. Elle comporte :

- suivi régulier des femmes enceintes comprenant notamment une sérologie de la syphilis et du VHB ;
- vaccination maternelle : tétanos ;
- prévention de la prématurité ou d'un faible poids de naissance : dépistage et traitement d'une malnutrition, d'une carence en fer, prévention du paludisme chez la mère ;
- traitement des IST (syphilis, gonococcie, chlamydiose…) détectées ;
- hygiène générale du peri-partum : touchers vaginaux (TV) parcimonieux, application de la règle des « 3 propres » pour l'accouchement : surface propre, instruments propres, mains propres ;
- antibiothérapie prophylactique *per partum* par aminopénicilline en cas de portage (lors de la grossesse actuelle) du streptocoque B ; administrer en intraveineux 2 g d'emblée, puis 1 g toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement ;
- antibiothérapie systématique du nouveau-né à la naissance lors des situations à risque infectieux définies par l'OMS (tableau 1) ;
- prévention des infections nosocomiales : réorganisation des soins infirmiers, limitation des soins invasifs, rationalisation de l'antibiothérapie des risques infectieux, mise en place de protocoles médicaux ;
- allaitement maternel.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

OMS et UNICEF. Prise en charge des problèmes du nouveau-né. Manuel de la sage-femme, de l'infirmière et du médecin 2007 :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43560/9242546222_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Recommandation de bonne pratique : prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale précoce (≤ 34 SA). Argumentaire scientifique. Société Française de Pédiatrie 2017 :
https://f4ed7074-25ed-461c-8cf3-ddd4393f43e2.filesusr.com/ugd/d8ff38_0a56234d8a95481282d5af6e5f744c4b.pdf
https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/documents/label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf

Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME)

- Ce modèle de prise en charge communautaire globale élaboré par l'OMS et l'UNICEF en 2001 a pour but de diminuer la mortalité due aux infections de l'enfance (enfants âgés de moins de 5 ans) et à leurs facteurs favorisants (figure 1) au niveau de base de la pyramide sanitaire (niveau 1 : figure 2), au sein des communautés. Le programme PCIME répondant à l'objectif 4 des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD des Nations Unies) visait à réduire à l'échéance 2015 le nombre de décès des enfants de moins de 5 ans dans le monde des deux-tiers par rapport à 1990. L'objectif n'a pas été atteint en 2015 mais le taux de mortalité des enfants de moins de cinq ans dans le monde a diminué de plus de moitié, passant de 90 à 43 décès pour 1 000 naissances vivantes entre 1990 et 2015. Les OMD sont actuellement repris par les Objectifs de Développement Durable (ODD) qui visent, d''ici à 2030, à éliminer les décès évitables de nouveau-nés et d'enfants de moins de 5 ans ainsi qu'à ramener la mortalité néonatale à 12 pour 1 000 naissances vivantes au plus et la mortalité des enfants de moins de 5 ans à 25 pour 1 000 naissances vivantes au plus (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).
- En 2015, parmi les 5,9 millions d'enfants décédés avant l'âge de 5 ans, 2,7 millions (45,1 %) sont morts au cours de la période néonatale (avant l'âge d'un mois). Les principales causes de décès chez les enfants de moins de 5 ans étaient les complications liées à la prématurité, les infections respiratoires aiguës suivies de causes liées à des événements survenus au cours de la grossesse. Chez les nouveaux-nés (agés de moins d'un mois), les principales causes de décès étaient les complications liées à la prématurité, les causes secondaires à des événements survenus au cours de la grossesse suivies de causes infectieuses (septicémie ou méningite). Parmi les enfants qui décédaient entre 1 mois et 5 ans, les principales causes étaient les suivantes : infections respiratoires aiguës, déshydratation secondaire à une diarrhée et blessures. Les décès des enfants de moins de 5 ans surviennent dans 70 % des cas en dehors des formations sanitaires.
- Les infections sont surtout des infections respiratoires aiguës, des diarrhées de cause infectieuses (avec un impact majeur du rotavirus), la méningite, le VIH-SIDA, la rougeole, les infections néonatales et d'autres infections qui pourraient être évitées par une bonne prise en charge de la grossesse et de l'accouchement (figure 1) (voir les chapitres « Infections néonatales », « Infections et grossesse » et « Infections puerpérales »). Les infections favorisent la malnutrition et, de plus, la malnutrition aggrave les infections dans plus de 50 % des cas. La renutrition doit donc être intégrée à la prise en charge de toute infection (« Prise en charge intégrée »).

Figure 1. Proportion des causes de 5,9 millions de décès chez les enfants de moins de 5 ans en 2015
(d'après Liu et al. Lancet 2016)

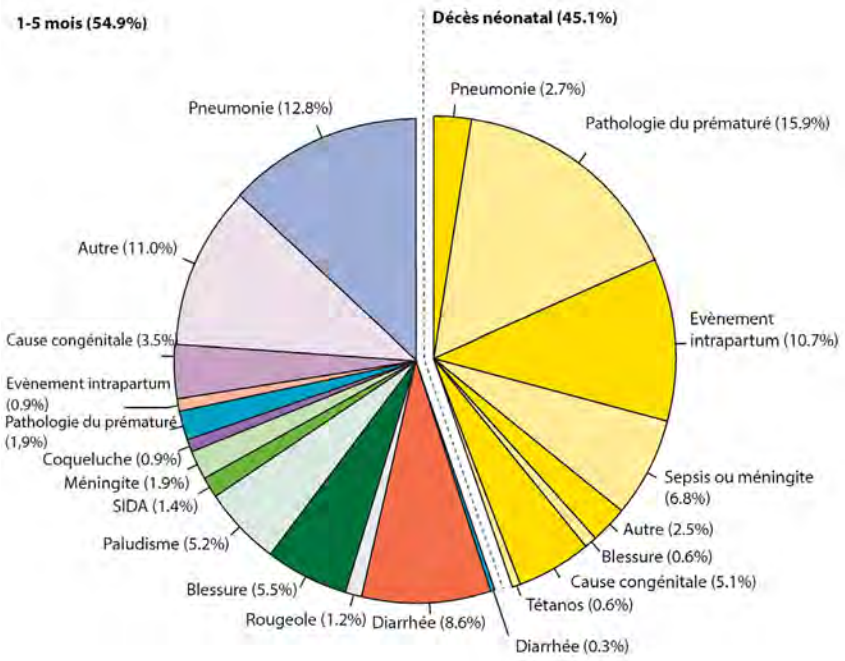
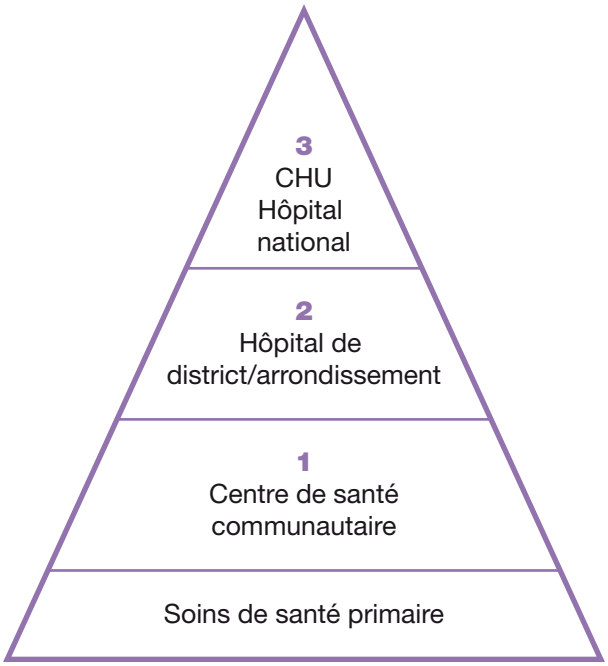


Figure 2. Niveaux de la pyramide sanitaire et moyens de diagnostic



Moyens de diagnostic

IRM scanner
radiologie spécialisée
échographie spécialisée
sérologie
microbiologie spécialisée
laboratoires de référence

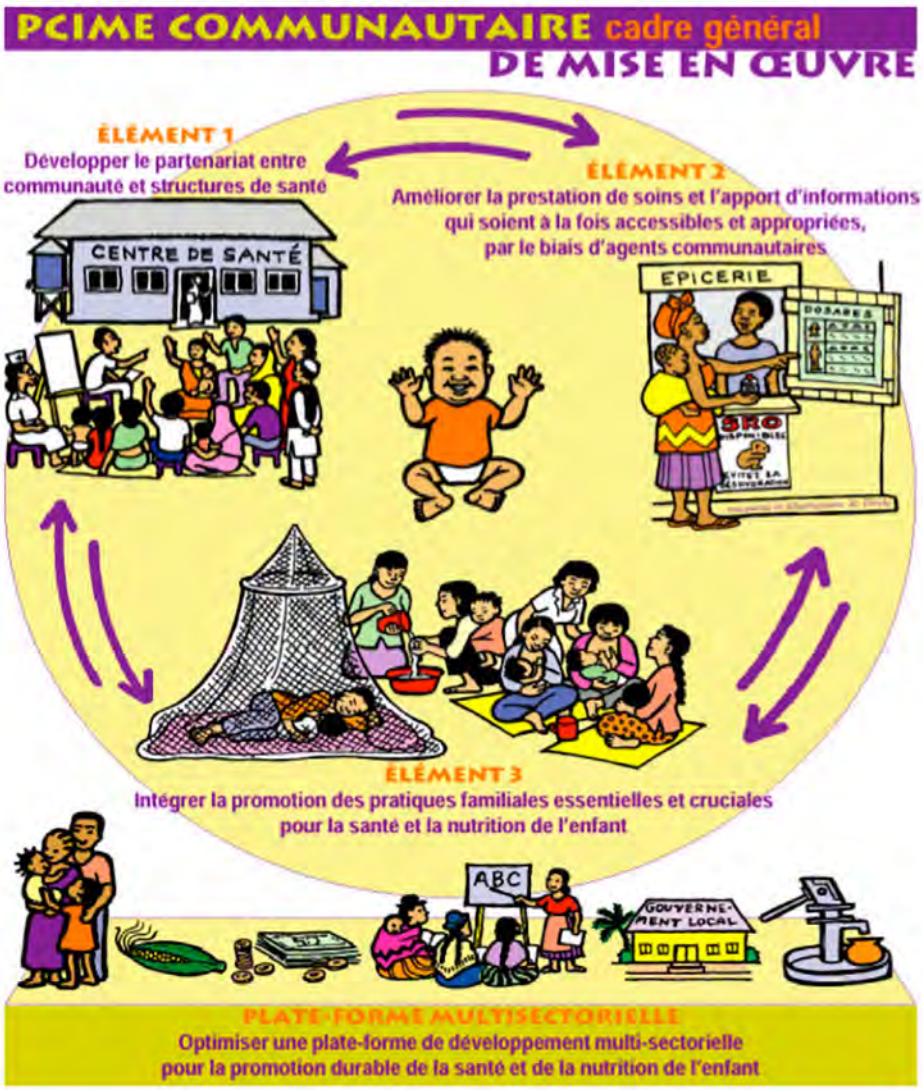
radiologie générale
échographie générale
bactériologie
parasitologie
sérologie élémentaire

laboratoire élémentaire
NFS-VS
microscopie directe

tests rapides

- Afin de réaliser l'objectif de la PCIME au niveau d'un pays, il s'agit :
  - d'intégrer les activités des programmes nationaux verticaux : infections respiratoires aiguës, maladies diarrhéiques (intérêt majeur des solutés de réhydratation orale), paludisme, nutrition, programmes nationaux de vaccinations, VIH-SIDA, maternité, médicaments essentiels, management et évaluation des systèmes de santé ;
  - d'intégrer les activités des agences internationales (OMS, UNICEF…) ;
  - de faire participer et de coordonner les organisations non gouvernementales (ONG) ;
  - de faire largement appel aux capacités de la communauté : agents de santé, familles, organisations communautaires (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).
- La PCIME doit être adapté aux conditions épidémiologiques du pays (paludisme présent ou non, stable ou instable) et aux schémas thérapeutiques qui y sont utilisés : formulaires thérapeutiques, anti-infectieux essentiels de référence en 1re et 2e ligne, résistances (voir les chapitres « Paludisme », « Anti-infectieux essentiels » et « Résistances aux antibactériens »).
- Les moyens de réduction de la mortalité infanto-juvénile par la PCIME sont :
  - la formation et l'évaluation des infirmiers et agents de santé communautaires en utilisant largement les schémas diagnostiques et thérapeutiques standardisés et les arbres décisionnels réactualisés. L'OMS met à disposition un mémento de soins hospitaliers pédiatriques, mis à jour en 2015 et téléchargeable sur Internet (voir le site web recommandé en fin de chapitre). Ce mémento donne des conduites à tenir cliniques actualisées pertinentes reposant sur des bases factuelles destinées à être utilisées par des cliniciens dans le cadre de leur travail quotidien dans des hôpitaux qui disposent d'un laboratoire de base et de médicaments bon marché. Ces conduites à tenir se concentrent sur la prise en charge hospitalière des enfants gravement malades atteints de pathologies qui sont les principales causes de mortalité infantile, comme les pathologies néonatales, la pneumonie, la diarrhée, la fièvre (principalement le paludisme, la méningite et la septicémie), la malnutrition aiguë sévère ainsi que l'infection à VIH/SIDA. Il comprend également des orientations sur les problèmes chirurgicaux courants, les soins de soutien appropriés et la surveillance des patients hospitalisés. Il est destiné à être utilisé par les médecins, le personnel infirmier et les autres agents de santé qualifiés responsables de la prise en charge des jeunes enfants au premier niveau de recours dans les pays à ressources limitées.
  - la communication, surtout auprès des mères et de la communauté (Information-Education-Communication : IEC) (figure 3) ;
  - le renforcement des capacités des comités locaux de santé [gestion des centres de santé, hygiène, mutualité, surveillance des épidémies, référence vers les niveaux 2 et 3 de la pyramide sanitaire (figure 2)] ;
  - le développement des capacités de coordination et de supervision des projets afin que la PCIME soit effectivement intégrée aux autres activités de soins ;
  - l'approvisionnement régulier en médicaments essentiels, en solutés de réhydratation orale (SRO), en aliments thérapeutiques prêts à l'emploi et en moustiquaires imprégnées.

Figure 3. Affiche d'information sur la mise en œuvre de la PCIME (Cameroun)



Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

PCIME OMS :
https://apps.who.int/iris/handle/10665/333542?search-result=true&query=pcime&scope=&rpp=10&sort_by=dc.date.issued_dt&order=desc

Objectifs du Millénaire pour le Développement :
https://www.un.org/fr/millenniumgoals/

Objectifs de Développement Durable :
https://www.agenda-2030.fr/17-objectifs-de-developpement-durable/

Mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant :

https://apps.who.int/iris/handle/10665/162815

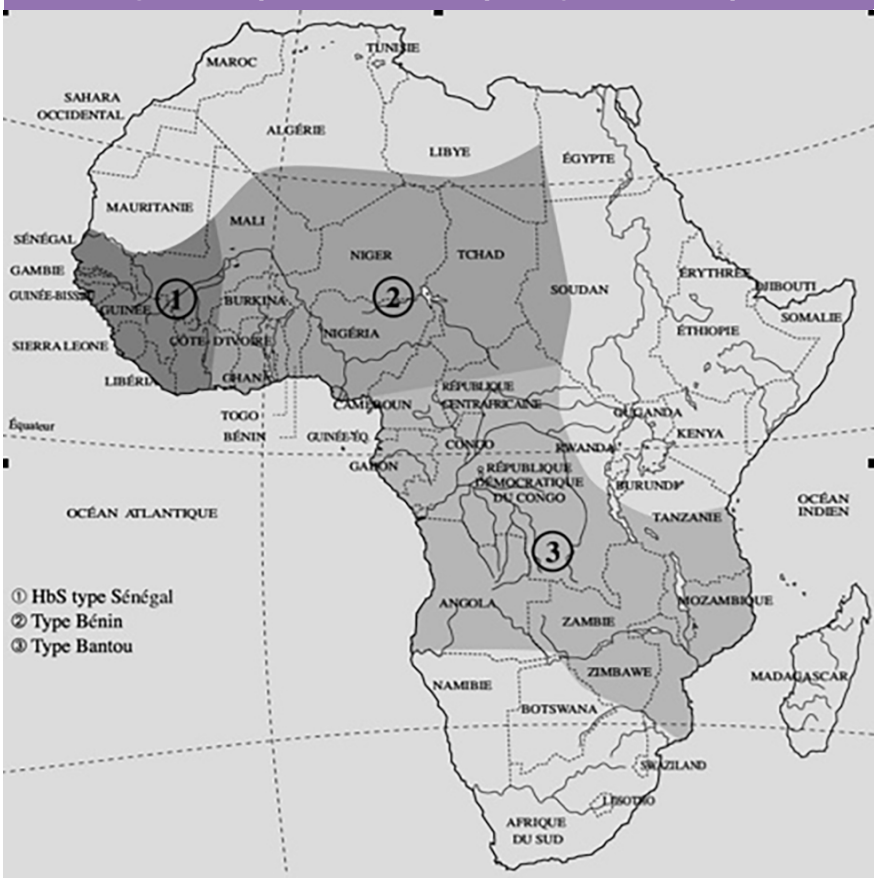
Mémento de soins hospitaliers pédiatriques : prise en charge des affections courantes de l'enfance, 2e éd
https://apps.who.int/iris/handle/10665/187940

Infections et drépanocytose

1. Drépanocytose : définition, généralités, diagnostic

La drépanocytose est observée essentiellement chez les sujets d'origine afro-antillaise mais touche également des populations originaires du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient ou encore d'Amerique du Sud (Bresil). C'est la maladie génétique la plus fréquente en Afrique Noire (figure 1). Elle est un exemple de maladie monogénique, à l'expression cependant extrêmement variable. Elle se définit par la présence d'une hémoglobine anormale l'Hb S (remplacement de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne ß de l'hémoglobine (Hb) normale A par une valine). Cette Hb S a tendance à polymériser en situation d'hypoxie, fragilisant l'hématie qui perd ses propriétés rhéologiques (déformabilité). Il en résulte une hémolyse chronique et des phénomènes vaso-occlusifs caractérisant le syndrome drépanocytaire. Celui-ci est le fait des homozygotes SS ou des doubles hétérozygotes (pour deux anomalies héréditaires de l'Hb : SC, Sß thalassémie…), ou encore de certains hétérozygotes (AS Antilles, AS Oman).

Figure 1. Répartition de la drépanocytose en Afrique

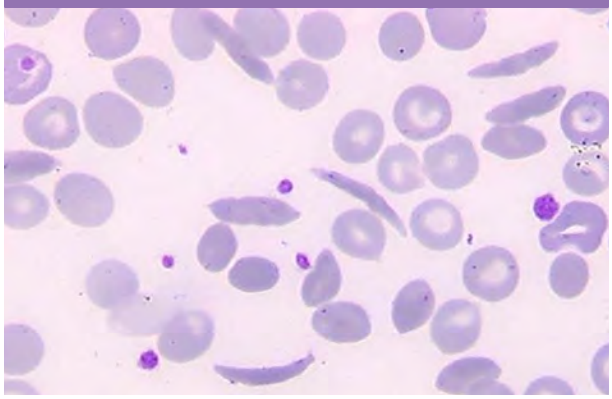


Elle compromet la santé et l'espérance de vie des sujets atteints, dès l'âge de 4 mois. Certaines manifestations sont graves : séquestration splénique aiguë, accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu (STA) et infections graves. L'âge adulte voit survenir des atteintes viscérales dégénératives précoces par ischémie chronique. Le pronostic est plus sévère dans les pays à ressources limitées où la prise en charge systématique et précoce fait défaut et où de nombreux patients drépanocytaires n'atteignent pas l'âge adulte.

Le diagnostic de drépanocytose peut se faire dès la naissance par électrophorèse de l'hémoglobine (niveau 3). Il permet de mettre en place d'emblée un calendrier vaccinal adapté, une prophylaxie par pénicilline, une supplémentation en acide folique et l'éducation des familles. Cependant, il est inaccessible à large échelle dans

la majorité des pays à ressources limitées, de sorte qu'il n'y est souvent posé qu'avec retard, à l'occasion d'une complication grave, sur des bases cliniques, d'histoire familiale, ou sur un test de dépistage simple de falciformation (photo 1) provoquée des hématies (test au métabisulfite de soude ou test d'Emmel) (niveau 2).

Photo 1. Test d'Emmel : globules rouges en forme de faucilles au frottis sanguin



2. Place de l'infection dans la maladie drépanocytaire (MD)

2.1. Fréquence et gravité

Les infections sont une complication majeure et la cause n° 1 de mortalité chez l'enfant drépanocytaire. Leur incidence a été réévaluée récemment. En Afrique, le risque d'infection invasive est multiplié par 19 et celui de méningite par 20. Le pneumocoque et les salmonelles sont les germes les plus redoutables, surtout chez le jeune enfant. Le risque d'infection sévère diminue avec l'âge.

2.2. Germes concernés

2.2.1. Bactéries

Un diagnostic bactériologique précis est souvent difficile à obtenir (niveau 3). La susceptibilité du patient drépanocytaire apparaît surtout pour :
- *S. pneumoniae* (pneumocoque) : risque d'infection invasive x 36 et de méningite x 25 ;
- *Haemophilus influenzae* b : risque d'infection invasive x 13 et de méningite x 9 ;
- autres germes encapsulés : méningocoque ;
- Salmonelles (salmonelles mineures essentiellement).

2.2.2. Parasites

Bien que moins fréquent que dans la population générale, un accès palustre est tout à fait possible chez le patient drépanocytaire de même que chez les porteurs sains hétérozygotes AS et garde sa gravité.

2.2.3. Virus

- virus grippal ;
- parvovirus B19 (appelé maintenant érythrovirus) ;
- virus post-transfusionnels : VHB, VHC et VIH (voir le chapitre : « Hépatites virales ») ;
- Coronavirus (Sars-Cov2) (voir le chapitre : « Viroses respiratoires »).

2.3. Pathogénie

2.3.1. Infection bactérienne

L'infection agit souvent en cercle vicieux tout à la fois comme cause et conséquence des autres complications de la maladie : la crise vaso-occlusive (CVO) est favorisée par la fièvre et la déshydratation (et tout stress phy-

sique ou psychique), de même que la crise de séquestration splénique de l'enfant ou le syndrome thoracique aigu. Inversement, les tissus ischémiés (os, tractus digestif) sont plus facilement colonisés et moins bien atteints par les antibiotiques. Les complications vasculaires, même sans participation infectieuse, sont par elles-mêmes source de réaction inflammatoire et de fièvre, de sorte que les examens biologiques de routine tels que NFS et CRP ne sont guère discriminants. Le diagnostic d'infection est donc difficile et doit être présomptif : tout patient drépanocytaire fébrile est présumé atteint d'une infection bactérienne grave.

2.3.2. Bases de la susceptibilité majorée à l'infection

Deux mécanismes agissent conjointement :

- l'asplénie fonctionnelle : résultat d'une ischémie chronique, d'infarctus répétés et de fibrose de la rate, devenue incapable d'éliminer les germes, en particulier les bactéries encapsulées ; l'insuffisance splénique débute dès l'âge de 6 mois chez l'enfant drépanocytaire ;
- le déficit en anticorps opsonisants.

2.3.3. Paludisme

La prévalence de la drépanocytose est particulièrement forte en Afrique subsaharienne et de manière générale dans les zones impaludées parce qu'elle confère aux individus hétérozygotes une meilleure résistance au paludisme, en particulier dans ses formes graves. Mais il est important de noter que la drépanocytose ne protège pas du risque de paludisme, qu'un accès palustre même simple majore l'anémie et donc le recours à une transfusion et qu'une prophylaxie des infections palustres demeure impérative chez les patients drépanocytaires séjournant en zone impaludée.

3. Principaux tableaux cliniques et bactéries responsables (tableau 1)

Tableau 1. Tableaux cliniques rencontrés et choix antibiotique

Tableau clinique	Agent pathogène	Circonstances de survenue	Diagnostic	Traitement	Choix antibiotique
Sepsis, méningite, purpura	*S. pneumoniae*	Inopiné Début banal ou fulminant	Hémocultures/ LCR	Extrême urgence	C3G
Bactériémie	*Salmonella* *S. aureus*	Essentiellement chez l'enfant, associée ou non à une arthrite ou une ostéomyélite	Hémocultures Radiographie de thorax		C3G
Pneumonie	*S. pneumoniae* *Haemophilus* *S. aureus* *Mycoplasma*	Tous âges Compliquant ou déclenchant un syndrome thoracique aigu	Hémocultures		C3G ou aminopénicilline Association systématique à un macrolide

Tableau 1. Tableaux cliniques rencontrés et choix antibiotique					
Tableau clinique	**Agent pathogène**	**Circonstances de survenue**	**Diagnostic**	**Traitement**	**Choix antibiotique**
Ostéomyélite aiguë (diaphyses +++), arthrite : risque x 100, souvent multifocale	*Salmonella* (50-75 %) *S. aureus* Pneumocoque (arthrites)	Cours/décours de CVO ou d'infarctus osseux	Hémocultures Echographie IRM ++ Ponction osseuse ou articulaire	- médical (échec fréquent) - chirurgie	- Salmonella : C3G + fluoroquinolone jusqu'à l'antibiogramme - *S. aureus* : cloxacilline IV, relais par amoxiclav *per os* - pour les 2 germes, alternative pour le relais *per os* : cotrimoxazole
Anémie/ érythroblastopé-nie	Erythrovirus	Enfant	Anémie + réticulocytes effondrés	Pas d'antibiotique Transfusion	
Hépatite	VHB, VHC	Post-transfusion	ALAT, sérologie	Aucun (prévention)	

4. Principes de base de la prise en charge de l'infection au cours de la drépanocytose

4.1. Choix antibiotique et résistances bactériennes

Deux facteurs interviennent dans le choix de l'antibiotique :

4.1.1. Son efficacité

Par exemple, la ceftriaxone IV (50 mg/kg/jour) : cette céphalosporine injectable (C3G) figure sur la liste des médicaments essentiels établie par l'OMS (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels »), et représente ici l'option de première intention pour sa puissance, sa rapidité d'action, son efficacité conservée sur des germes résistants, son élimination rénale (60 %) et hépato-biliaire (40 %) et sa longue demi-vie. Les fluoroquinolones constituent une alternative thérapeutique (hors autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant) des otites moyenne aiguës (OMA) à salmonelles en cas d'échec du traitement habituel.

4.1.2. La résistance bactérienne

La résistance aux antibiotiques est croissante, notamment celle du pneumocoque vis-à-vis de la pénicilline (et également des macrolides) (voir le chapitre « Résistances aux antibactériens »). Le recours aux classiques pénicillines G ou A est risqué dans ces conditions ; en l'absence d'alternative, ils restent une option, à condition d'en augmenter les posologies : par exemple, amoxicilline 150 mg/kg/jour.

4.2. Principes de base de la prise en charge de l'infection aiguë au cours de la MD

Consultation : si possible, dès que la fièvre est ≥ 38 °C, surtout avant l'âge de 3 ans.

Hospitalisation : si > 38,5 °C avant l'âge de 3 ans ou état clinique grave.

Traitement anti-infectieux :
- antibiothérapie à large spectre (C3G). En cas de CVO osseuse, elle sera débutée devant l'absence d'amélioration clinique et biologique après 36-48 h, même si l'échographie est normale ;
- antipaludique présomptif ou si frottis ou goutte épaisse positifs (voir le chapitre « Antiparasitaires ») ;
- réhydratation abondante (orale ou IV) ;
- antalgiques, antipyrétiques ;
- oxygénothérapie si pneumonie grave ;
- transfusion d'indication limitée aux anémies mal tolérées, en raison des risques d'allo-immunisation, de transmission virale (VIH, VHB), d'hémochromatose secondaire…

5. Prophylaxie (tableau 2)

L'éducation thérapeutique et le suivi régulier jouent un rôle essentiel.

Tableau 2. Prophylaxie antibiotique et vaccinale

Moyen	Modalités/dose	Âge de début	Fin	Alternative
Antibiotique	Péni V : 2 prises/j ≤ 10 kg : 100 000 U/kg/j > 10 kg : 50 000 U/kg/j	2 mois	5 à 15 ans	Benzathine-pénicilline : non recommandée
Vaccin pneumococcique	Prévenar 13® : 1 dose à 2, 3, et 4 mois, rappel à 11-12 mois puis Pneumovax® : 1 dose à l'âge de 2 ans puis rappel tous les 5 ans	M2 2 ans	Rappel M12 à M15 Toute la vie	Si Prévenar 13® non réalisé à 2 ans : faire 2 doses à 2 mois d'intervalle, puis Pneumo 23® : 1 dose 2 mois après la 2e dose du vaccin 13-valent
Vaccins Hib	Calendrier vaccinal du pays	S6	M18	
Autres vaccins	VHB impératif (selon le calendrier vaccinal du pays) Méningococcique ACYW135 (Nimenrix) à 6 mois, rappel à 12 mois, puis tous les 5 ans Méningococcique B (1 dose à 3 mois et à 5 mois, rappel à 15 mois) Si possible : grippal (≥ 6 mois), hépatite A (≥ 12 mois), typhique (≥ 24 mois)			

5.1. Antibioprophylaxie

Malgré la vaccination antipneumococcique, la règle est de proposer la pénicilline V orale quotidienne chez l'enfant drépanocytaire dès 2 mois de vie, qui obtient une réduction de l'incidence des pneumococcies invasives de l'ordre de 80 %. La durée n'est pas bien définie : on peut envisager l'arrêt dès l'âge de 5 ans chez les enfants vaccinés contre le pneumocoque et qui n'ont pas présenté d'épisodes infectieux graves ou répétés. La benzathine-pénicilline donne des taux plasmatiques insuffisants.

5.2. Vaccinations

5.2.1. Générales

Les enfants drépanocytaires doivent être scrupuleusement vaccinés selon les modalités habituelles du calen-

drier vaccinal du pays, notamment contre les meningocoques C et B, *H. influenzae* b et le VHB (voir le chapitre « Vaccinations »). La réponse immunitaire post-vaccinale est identique chez le patient drépanocytaire par rapport à l'adulte et l'enfant sain. Dans les pays développés, on peut, en outre, recommander la vaccination antigrippale et, en cas de prévision de voyage en zone d'endémie, contre la typhoïde et l'hépatite A. Le vaccin tétravalent antiméningococcique (ACYW135) peut être aussi proposé. Les recommandation de vaccination des patients drépanocytaires contre le coronavirus Sars-Cov2 sont identiques à celles de la population générale.

5.2.2. Antipneumococcique

Il existe maintenant des vaccins conjugués 10 ou 13 valents efficaces contre les sérotypes 1 et 5, les plus fréquents en Afrique où ils sont de plus en plus disponibles. Ils sont actifs dès l'âge de 2 mois, contrairement au vaccin polyosidique qui n'est vraiment efficace qu'à partir de 24 mois. Ce dernier est utilisé en relais du vaccin conjugué (1 dose à l'âge de 2 ans, puis rappel tous les 5 ans).

5.3. Mesures générales

5.3.1. Prévention des CVO

Éviter les changements de température, les bains en eau froide, la déshydratation, les stress, l'hypoxie.

5.3.2. Hyperhydratation

Elle doit être permanente et majorée en cas de fièvre.

5.3.3. Soutien psychologique :

- dès l'annonce du diagnostic et au cours des manifestations aiguës ;
- évite le cercle vicieux douleur – peur de la douleur, facteur de stress.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Drépanocytose/hémoglobinopathies OMS :
https://www.afro.who.int/health-topics/sickle-cell-disease#:~:text=In%20sickle%20cell%20disease%2C%20the,%2C%20chest%2C%20hands%20and%20feet

Recommandations nationales pour la prise en charge de la drépanocytose chez l'adulte, les enfants et les adolescents, 2010 :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf

Réseau Ouest Francilien de Soins des Enfants Drépanocytaires. Hôpital Necker-Enfants Malades 75015. Disponible à :
www.rofsed.fr

Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Disponible à :
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf

Fiche conseils parents : « Voyage de l'enfant drépanocytaire » du Groupe de Pathologies Tropicales (GPTrop) :
https://gpt.sfpediatrie.com/sites/sfp-specialites.03.prod.cyim.com/files/medias/documents/fiche_conseils_parents_-_enfant_drepanocytaire_1.pdf

Infections et diabète

1. Épidémiologie

1.1. Le diabète dans les pays à ressources limitées

- Considérée comme faible en Afrique ou en Asie il y a encore une décennie, la prévalence du diabète est actuellement en hausse exponentielle en raison des profondes mutations socio-comportementales survenues dans les pays en transition économique.
- En Afrique, des taux de prévalence de l'ordre de 5 % sont documentés en milieu urbain. L'Inde est d'ores et déjà le pays comptant le plus de diabétiques au monde (figure 1). On sait que les prévalences les plus élevées sont rencontrées chez les populations des îles du Pacifique (Tonga, Nauru, aborigènes australiens) et que le diabète ruine les systèmes de santé de ces pays. Les experts annoncent une prévalence du diabète qui va doubler en 10 ans dans les pays à ressources limitées.
- À côté des diabètes de type 1 ou 2 et gestationnel, on observe dans les pays tropicaux des diabètes consécutifs à la prise de médicaments pancréatotoxiques (pentamidine), à la pancréatite chronique alcoolique et à la pancréatite chronique calcifiante tropicale (figure 2). Ces diabètes sont souvent révélés par une complication infectieuse. L'échographie abdominale permet le diagnostic.
- Le défi majeur est que, dans ces pays, le diabète est mal pris en charge : peu d'éducation au diabète, peu ou pas de services spécialisés ni de personnels formés, peu d'autocontrôle, faible accès à l'insuline et au dosage de l'HbA1C. Le régime et l'exercice physique sont peu accessibles. La prévention secondaire est souvent absente du fait que les malades sont diagnostiqués au stade de complications avancées, oculaires, cardiovasculaires ou rénales ou à l'occasion de complications aiguës.
- Le diabète touche aussi bien les riches que les pauvres. Chez ces derniers, il est la 1re cause d'insuffisance rénale chronique alors qu'ils sont généralement incapables de faire face au coût de la dialyse. En conséquence, la mortalité par diabète est à la fois beaucoup plus élevée et plus précoce au sud que dans les pays développés.

Figure 1. Prévalence du diabète dans le monde (Worldmapper 2018)

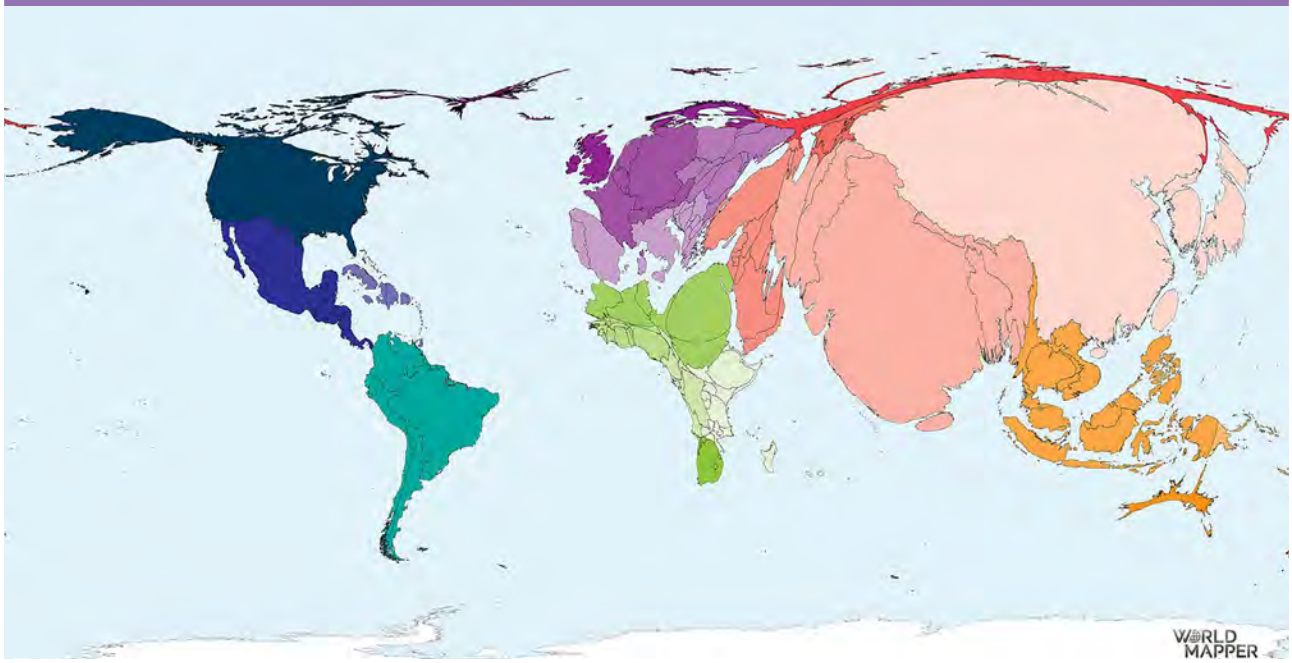
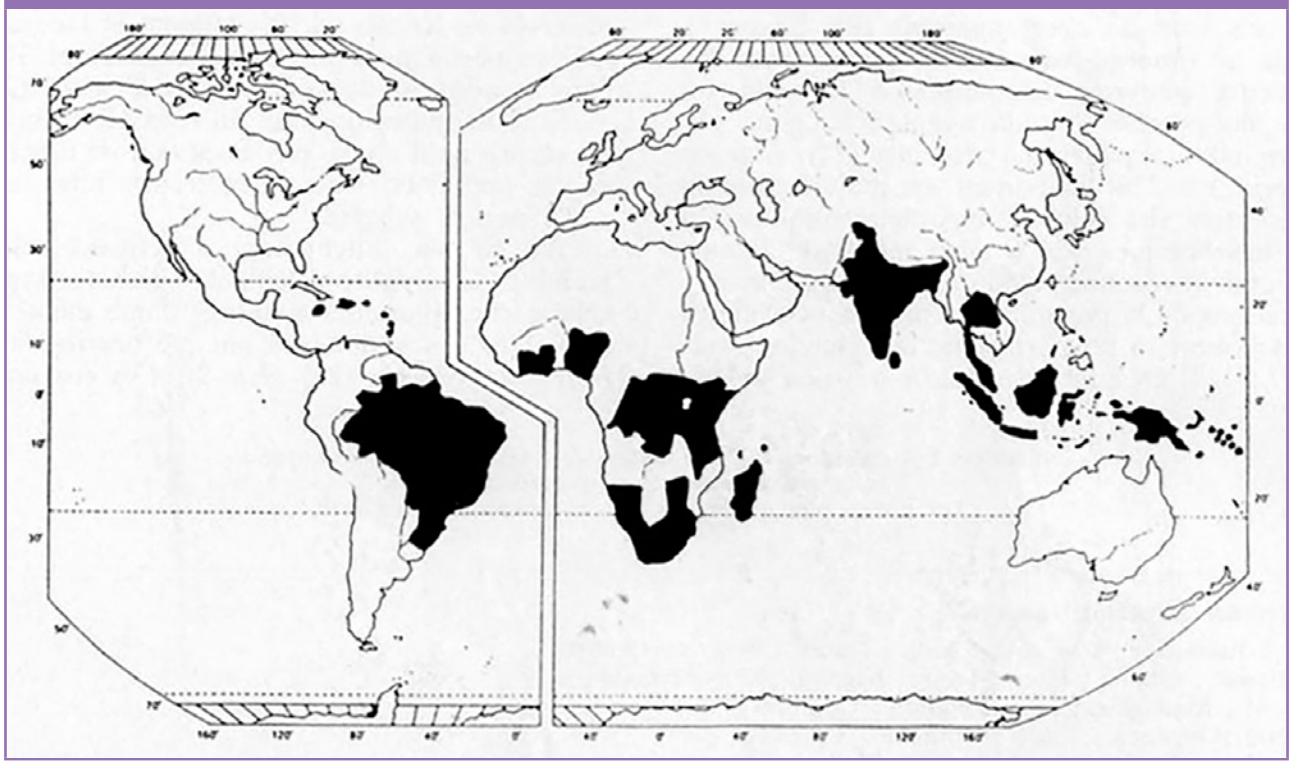


Figure 2. Répartition des pancréatites chroniques tropicales (d'après R. ASSAN. Diab Métab 1990)



1.2. L'infection et les maladies cardiovasculaires : principales complications du diabète

D'énormes progrès ont été réalisés dans la prise en soins du diabète en 50 ans dans les pays développés. Les pays tropicaux à faible niveau de revenu n'en bénéficient pas encore tous. Dans ces pays, les infections sont, avec les erreurs thérapeutiques et les ruptures d'approvisionnement en insuline, une cause majeure de comas acido-cétosiques ou hyperosmolaires, souvent révélateurs de diabètes jusque là non diagnostiqués. L'acido-cétose, l'infection et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) contribuent à la mortalité du diabète. Dans le monde, l'OMS rapportait qu'en 2019 8,9 millions de personnes étaient mortes de cardiopathie ischiémique, 6,2 millions d'AVC et 1,8 millions d'autres causes liées au diabète. La part de décès dus au diabète a augmenté de 70 % depuis 2000.

2. Physiopathologie de l'infection chez le diabétique

2.1. Une susceptibilité accrue

- Établie depuis les descriptions historiques du diabète, cette susceptibilité est limitée aux infections bactériennes et fongiques telles que les infections de la peau et des tissus mous, osseuses et les candidoses urogénitales alors que les infections virales ou parasitaires ne sont pas plus fréquentes. Certaines infections ont une sévérité et une létalité accrues à l'exemple des sepsis graves, des pneumococcies, de la mélioïdose ou de la tuberculose. Enfin, quelques infections rares sont quasi spécifiques du diabète : mucormycose rhino-cérébrale, otite maligne externe, pyélonéphrite emphysémateuse (tableau 1). Le type de diabète n'intervient pas : type I et type II sont également concernés.
- Les infections augmentent les besoins en insuline, déséquilibrent les diabètes traités et favorisent la survenue des comas acido-cétosiques et hyperosmolaires. De même, la découverte du diabète est souvent faite à l'occasion de comas favorisés par une infection.

2.2. Une altération des défenses anti-infectieuses

- **Phagocytose :** l'hyerglycémie, en proportion de son niveau, altère le chimiotactisme, la phagocytose et la bactéricidie. En normoglycémie, ces dysfonctionnements se corrigent. L'acidose, en revanche, les majore.

- **Immunité spécifique :** la production d'anticorps et la réponse aux vaccins sont intégralement conservées. Les fonctions des lymphocytes B ou T ne semblent pas altérées de façon significative, en dehors des processus d'auto-immunité et de la susceptibilité accrue à la tuberculose.

3. Clinique : principales infections rencontrées et leur traitement (tableau 1)

Tableau 1. Principales infections sur diabète, traitement et évolution

Type	Traitement	Alternative	Sévérité / évolution
Infection urinaire basse / prostatite	Antibiothérapie (voir chapitre 44)		Bénigne
Pyélonéphrite	Antibiothérapie (voir chapitre 44)		Sévère
Bactériémie	Antibiothérapie (voir chapitre 30)		Risque vital
Pneumonie	Antibiothérapie (voir chapitre 37)		Sévère
Peau / parties molles infection superficielle	Antibiothérapie (voir chapitre 58)		Possible fasciite, gangrène gazeuse
Infection profonde Dermo-hypodermite aiguë bactérienne / fasciite	Antibiothérapie (voir chapitre 58)	Chirurgie	Risque vital
Pied / main diabétique (voir tableau 2)	Antibiothérapie	Chirurgie	Sévère (amputation)
Candidoses	Antifongiques locaux (voir chapitre 58)	Antifongiques systémiques si vulvovaginite récidivante	Bénigne
Pyélonéphrite emphysémateuse	Antibiothérapie + chirurgie (voir chapitre 44)	Chirurgie	Sévère à vitale
Mucormycose rhino-cérébrale	Ampho B IV ± chirurgie (voir chapitre 114)	Chirurgie	Risque vital
Otite maligne externe ou otite externe nécrosante	Ceftazidime ou piperacilline/tazobactam ± débridement chirurgical (voir chapitre 36)	Chirurgie	Risque vital

Ampho B = amphotéricine B

3.1. Infections tropicales et diabète

Deux infections sont remarquables à ce point de vue : la tuberculose d'une part, dont la prévalence est très élevée dans les pays défavorisés et la mélioïdose d'autre part. La première est plus fréquente, plus sévère et atypique en cas de diabète. Pour la seconde, soulignons que près de 50 % des mélioïdoses sont, en Asie du SE, associées au diabète. Le paludisme, l'infection à VIH et les parasitoses, en revanche, ne sont pas surreprésentés chez les diabétiques.

3.2. Infections communes et diabète

Elles n'offrent pas de particularité en région tropicale hormis les problèmes de délai diagnostique et de prise en charge propre au contexte de pauvreté.

3.2.1. Infections urinaires

Les bactériuries sont 4 à 5 fois plus fréquentes chez le diabétique et ne doivent pas être traités par une antibiothérapie. Les infections sont également plus sévères, notamment les infections hautes qui sont davantage bilatérales et compliquées (bactériémies, abcès péri-rénaux, nécrose papillaire, pyélonéphrite emphysémateuse).

3.2.2. Bactériémies

Dans les pays développés, le diabète multiplie par un facteur 3 le risque de bactériémie. Pour la mélioïdose en Asie, le risque est multiplié par 20. Les bactéries le plus souvent retrouvées sont *E. coli*, *K. pneumoniae* et *S. aureus*. Les bactériémies ont pour origine une infection d'organe qu'il conviendra de diagnostiqué et de traiter (se reporter au chapitre correspondant).

3.2.3. Infections des parties molles, pyomyosites et ostéites

Dermo-hypodermites aiguës bactériennes (siégeant surtout au membre inférieur), pyomyosites et fasciites nécrosantes apparaissent plus fréquents en cas de diabète. L'origine est streptococcique, staphylococcique ou polymicrobienne avec ou sans anaérobies associés. Dans les pays pauvres, la fréquence est accrue par le manque d'hygiène et la marche pieds nus à l'origine de blessures superficielles quasi quotidiennes. Parmi ces infections, la fasciite nécrosante des organes génitaux à anaérobies (gangrène de Fournier) est fréquemment associé au diabète ; gravissime, elle détruit le périnée et les organes génitaux chez les hommes âgés (voir le chapitre « Infections de la peau, des tissus mous et des muscles »).

3.2.4. Candidoses cutanéo-muqueuses

Très fréquentes et récidivantes, elles touchent les grands plis et les muqueuses buccales et génitales. Gênantes et souvent résistantes aux antifongiques topiques, elles sont sans gravité.

3.3. Infections spécifiques du diabète

3.3.1. Le pied diabétique

C'est une infection très fréquente, insidieuse, traînante et très négligée dans les pays à ressources limitées où elle conduit plus souvent qu'ailleurs à l'amputation (tableau 2). Y participent de façon complexe traumatisme, infection, ischémie, neuropathie, troubles trophiques et de la cicatrisation des tissus mous et ostéo-cartilagineux (photo 1). L'ostéite à staphylocoques ou à bacilles Gram négatif est une complication fréquente, invalidante et coûteuse du fait des sa chronicité (photo 2). En régions tropicales, on a décrit par analogie des «mains diabétiques» compliquant des diabètes très déséquilibrés. Traumatismes communs, carences d'hygiène, piètres accès et qualité des soins majorent la gravité. L'infection du pied diabétique est classé selon l'Université du Texas en 4 grades (Grade 0 : lésions épithélialisée, Grade 1 : plaie superficielle, Grade 2 : atteinte du tendon ou de la capsule, Grade 3 : atteinte de l'os ou de l'articulation) et 4 stades (Stade A : pas d'infection, pas d'ischiémie, Stade B : infection, pas d'ischiémie, Stade C : pas d'infection, pas d'ischiémie, Stade D : infection et ischiémie). En cas d'infection clinique, des prélèvements sont recommandés à partir du grade 2. En cas de collection profonde : aspiration à l'aiguille fine, en cas d'ostéite : biopsie osseuse ou aspiration si l'os est liquéfié. Les prélèvements plus superficiels peuvent être réalisés mais sont difficiles à interpréter car ils peuvent isoler les bactéries commensales ou ayant colonisé la plaie sans être pathogènes. Les marqueurs biologiques de l'inflammation sont peu spécifiques et peuvent être normaux. Une artériopathie des membres inférieures sera idéalement recherchée à l'aide d'un écho doppler artériel des membres inférieurs et une revascularisation discutée. En son absence, le mesure de l'index de pression systolique ou la mesure transcutanée de la pression en oxygène (TcPO2) peuvent être utilisés. L'ostéite sera recherchée à l'aide d'une radio standard. Le traitement repose sur l'équilibre glycémique, les soins locaux, le débridement mécanique, la mise en décharge la plus totale et permanente possible et l'antibiothérapie ± chirurgie en cas d'infection.

Tableau 2. Infection du pied (pied diabétique)				
Type (sévérité)	**Clinique**	**Diagnostic**	**Germes en cause**	**Traitement initial**
Limité, membre non menacé	Ulcère superficiel, tuméfaction, érythème, et/ou écoulement purulent avec dermohypodermite, ni abcès, ni ostéite, ni ischémie, glycémie contrôlée	Radiographie, ± prélèvement profond et protégé, culture	Aérobies, bacilles à Gram négatif, streptocoques, staphylocoques	Amoxi-clav, ou clindamycine + soins locaux minutieux
Extensif, membre menacé	Ulcère profond, dermo-hypodermite, ostéite, ischémie, glycémie déséquilibrée	Radiographie, prélèvement profond protégé, biopsie et mise en culture	Polymicrobisme dont anaérobies, bacilles à Gram négatif, *Pseudomonas* sp.	Antibiothérapie adaptée aux prélèvements profonds (voir chapitre 59), en attendant antibiothérapie probabiliste par pipéracilline + tazobactam à dose osseuse ou cefepime ou après avis d'infectiologue carbapenem + vancomycine + prise en charge chirurgicale + soins locaux

Photo 1. Pied diabétique

Photo 2. Pied diabétique : ostéolyse phalangienne chez un diabétique ayant une nécrose infectieuse du gros orteil

3.3.2. Les infections emphysémateuses

Assez spécifiques du diabète et causées en général par des bacilles à Gram négatif associés ou non à des anaérobies, elles sont caractérisées par la formation de gaz dans les organes infectés, visibles en imagerie : cholécystite, souvent alithiasique (voir le chapitre « Ictères fébriles »), cystite et surtout pyélonéphrite emphysémateuse (associée au diabète dans 90 % des cas).

3.3.3. L'otite maligne externe à *Pseudomonas aeruginosa*

Cette Infection rare associe une otorrhée, des douleurs et une surdité progressive ; la fièvre est absente. L'évolution peut traîner sur plusieurs semaines pour aboutir à une cellulite régionale avec un œdème marqué et des formations polypoïdes obstruant le conduit auditif. La gravité provient de la possible extension osseuse et au tissu cérébral. Le diagnostic nécessite un examen ORL, une imagerie cérébrale et des prélèvements biopsiques. Le traitement est délicat : antibiothérapie adaptée et très prolongée (à cause des récurrences) et souvent débridements chirurgicaux itératifs. La mortalité est élevée.

3.3.4. La mucormycose rhino-cérébrale

Cette infection fungique rare due aux champignons de l'ordre des Mucorales comme à *Rhizopus oryzae* survient dans un cas sur deux chez le diabétique. L'acidose est le principal facteur favorisant. Fièvre et signes généraux, douleur oculaire ou centro-faciale, obstruction nasale, chemosis, sont suivis de nécroses des muqueuses du nez, du pharynx ou du palais, de thromboses carotidiennes, d'atteintes osseuses, de l'œil et des nerfs crâniens. Le diagnostic se fait par prélèvement biopsique. Le contrôle de l'acidocétose et l'amphotéricine B IV sont complétés par une chirurgie de débridement et de drainage complexe. La mortalité est très élevée.

3.4. Traitement des infections chez le diabétique

Le traitement des infections ne diffère pas chez le diabétique de celui entrepris chez les non diabétiques. Il est donc conseillé de se reporter aux chapitres correspondants à l'infection concernée. Une synthèse et le lien vers les chapitres correspondants est proposé dans le tableau 1. Il est rappelé ici l'importance de la désescalade en cas d'antibiothérapie probabiliste à large spectre pour prévenir l'émergence de résistances. De même en cas d'indication chirurgicale, il n'est pas conseillé de reporter la chirurgie au profit d'une antibiothérapie prolongée qui serait inefficace et source de sélection de bactéries résistantes.

4. Conclusion

Dans les régions tropicales où le diabète est de plus en plus fréquent et où la prise en charge est largement défectueuse, l'infection est la première complication du diabète et un facteur important de morbidité, d'invalidité (amputations) et de décès prématurés. Comme toutes les autres complications du diabète, l'infection est en grande partie évitable par la prévention primaire et secondaire, laquelle est toutefois difficile à mettre en œuvre dans les conditions de pauvreté et d'accès limité aux soins de qualité.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/
http://emedicine.medscape.com/article/237378-overview
http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/4197/4674/8369/8505.pdf
https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/IDF%20Africa%20DETM%20French.pdf

Infections chez les usagers de drogues

1. Introduction

L'usage de drogue n'est pas l'apanage des pays industrialisés et est répandue dans beaucoup de pays du monde, notamment en Europe de l'Est et en Asie. La prévalence dans les pays à ressources limitées, notamment ceux du continent africain et d'Amérique du Sud est mal connue. Dans les pays qui n'ont pas mis en place de programme d'échanges de seringues, les usagers de drogue intraveineuse (UDIV) participent à la transmission du VIH (environ 10 % des nouveaux cas dans le monde sont attribuables aux UDIV), des hépatites C et B.

Parmi les drogues utilisées en IV, l'héroïne arrive en tête suivie par la cocaïne. Par ailleurs, des comprimés (de type buprénorphine) peuvent être injectés après avoir été pilés. La polytoxicomanie est fréquente (drogues injectables ou non, alcool, médicaments). Pour solubiliser les substances injectées, les UDIV peuvent utiliser la salive, le jus de citron ou l'eau. Ces excipients participent au risque de transmission d'agents infectieux. Les drogues dites «récréatives», comme les poppers, les dérivés du cannabis, la kétamine, l'ecstasy et la méthamphétamine touchent d'autres groupes d'utilisateurs. Certaines peuvent s'injecter (stimulants sexuels : *slam*). Elles sont susceptibles d'augmenter les pratiques sexuelles à risque et d'interagir avec certains antirétroviraux (tableau 1).

Dans les pays à ressources limitées, il existe une augmentation de l'utilisation du tramadol d'origine illicite à des fins non médicales. Cette augmentation rapide pose de gros problèmes de santé publique, à l'instar des surdoses d'opioïdes en Amérique du Nord.

Des épidémies peuvent survenir par partage de matériel d'injection (ex. : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), *Streptococcus pyogenes*), soit le plus souvent par l'utilisation de drogue contaminée (ex. : *Clostridium*, botulisme).

Tableau 1. Modes d'utilisation des drogues et risque infectieux

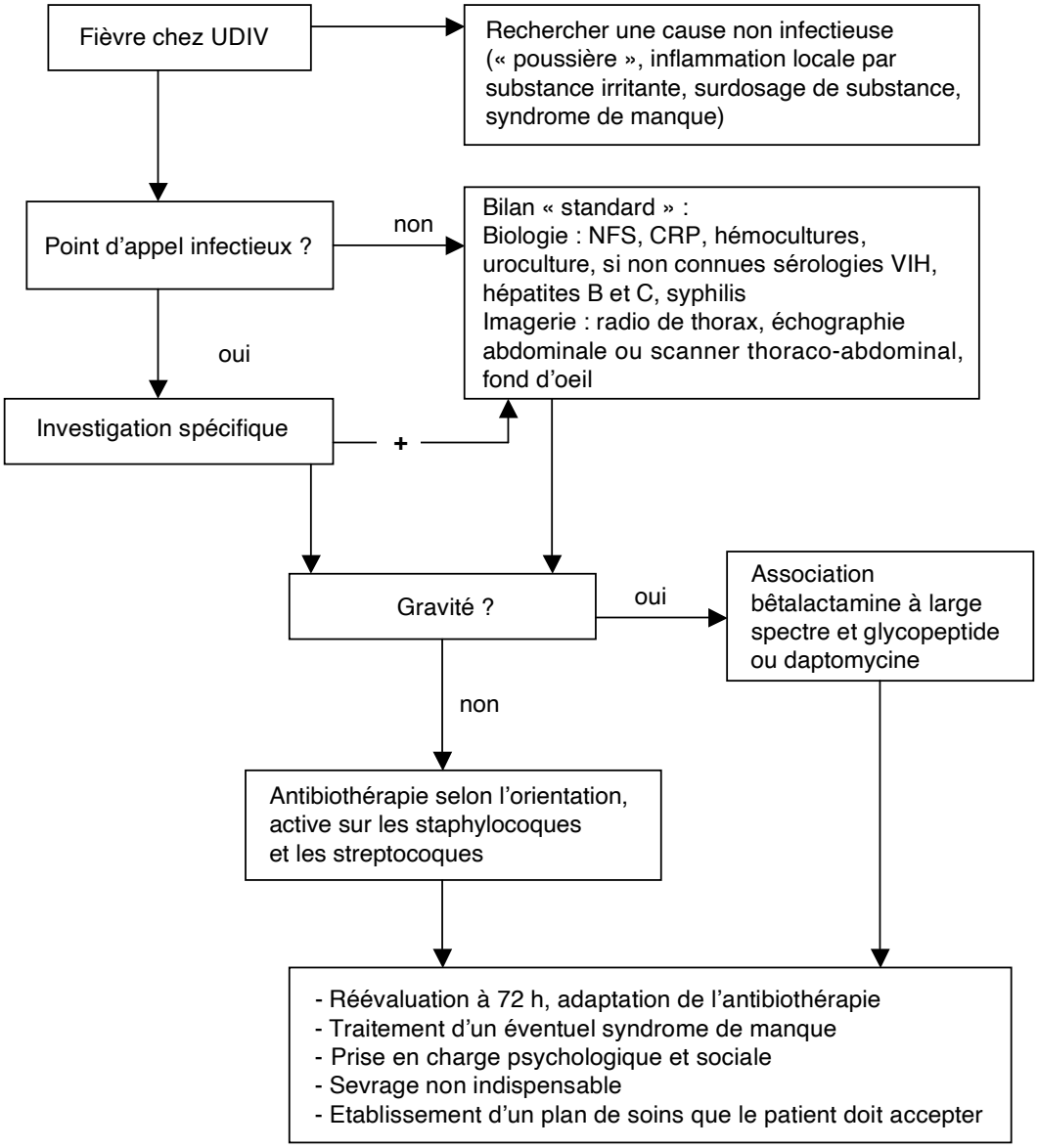
Nom courant de la pratique	Description de la pratique	Risque infectieux
Skin popping	Injection sous-cutanée ou intramusculaire de drogue (absence de veine)	Infection cutanée et des tissus mous
Speed-balls	Mélange héroïne et cocaïne	Infection cutanée et des tissus mous
Booting	Injection de drogue et de sang	Infection cutanée et des tissus mous
Shotgunning	Drogue fumée, inhalée puis transmise à un autre partenaire (surtout pour le crack)	Infections respiratoires
TaBs	Mélange de pentazocine et tripelennamine dans de l'eau contaminée	Infection à *Pseudomonas*
Sniff	Inhalation nasale de cocaïne	VHC

2. Fièvre chez l'usager de drogues par voie intraveineuse

La prise en charge d'un syndrome fébrile chez un UDIV est décrite figure 1. Outre le problème infectieux, elle prend en compte les problèmes sociaux et psychologiques. Le sevrage de l'addiction ne doit pas être une obligation. Une substitution ou un sevrage pourra être organisé dans un deuxième temps dans le cadre d'un projet thérapeutique précis, en dehors de toute urgence.

Les infections peuvent être liées aux comorbidités, aux conditions de vie, au matériel d'injections et aux substances injectées.

Figure 1. Conduite à tenir devant une fièvre chez un UDIV



3. Infections liées à la précarité et aux conditions de vie

Les UD présentent une altération de leurs défenses immunitaires favorisée par la dénutrition, la consommation d'alcool ou une infection par le VIH. Les conditions de vie (promiscuité, logement insalubre ou inexistant) favorisent certaines maladies infectieuses comme les pneumonies (dont la tuberculose) ou les maladies diarrhéiques. La désocialisation entraîne un déni ou une négligence des infections ainsi qu'une réticence à utiliser le système de soins : le recours aux structures de santé se fait tardivement et dans l'urgence avec un suivi souvent chaotique.

3.1. Infections pulmonaires

Les pneumonies communautaires sont favorisées par le tabagisme, les sinusites et le mauvais état bucco-dentaire sont fréquents et sont souvent consécutives à une inhalation. Les pneumonies sont souvent polymicro-

biennes et peuvent associer pneumocoque, bactéries de la cavité buccale, entérobactéries et anaérobies. Le traitement antibiotique comprend soit l'association amoxicilline-acide clavulanique soit une céphalosporine de troisième génération injectable type ceftriaxone avec du métronidazole.

Les UDIV ont un risque augmenté de tuberculose pulmonaire qu'il faut systématiquement évoquer en cas de symptomatologie respiratoire sur ce terrain. La prise en charge d'une tuberculose avérée doit prendre en compte l'état nutritionnel, l'existence d'une hépatite virale (toxicité hépatique des antituberculeux) et les interactions médicamenteuses des antituberculeux avec les produits stupéfiants ou un éventuel traitement antirétroviral,

3.2. Infections sexuellement transmissibles (IST)

La prostitution et les comportements sexuels à risque, fréquents chez les UDIV, exposent au risque d'IST à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* mais également à la syphilis, au VIH et au VHB.

3.3. Infections cutanées

Les infections cutanées liées aux conditions de vie sont fréquentes : infections bactériennes de type ecthyma ou impetigo, lésions de grattage, surinfections de piqures et morsures, ectoparasitoses liés à un environnement insalubre, etc…

4. Infections liées à l'injection de drogues intraveineuses

4.1. Infections virales

Une infection par le VIH, une hépatite C, B ou delta doit être systématiquement dépistée et ce dépistage doit être répété à intervalle régulier. En cas de cytolyse, il faut également savoir évoquer une hépatite A, une syphilis, une hépatite médicamenteuse ou alcoolique.

Une vaccination contre l'hépatite B et une mise à jour du calendrier vaccinal notamment vis à vis du tétanos doivent être systématiquement proposées. Les outils de réduction des risques liés aux injections doivent être rendus accessibles (programems échange seringue, mise à disposition de matériel d'injection et d'hygiène stériles, accompagnement professionnel et communautaire, etc.). Les autres outils de la prévention diversfiée du VIH dont la prophylaxie pré exposition (PrEP) doivent aussi être proposés aux usagers de substances psychoactives. L'accompagnement à la réalisation des tatouages dans de bonnes conditions d'hygiène doit également être encouragée.

4.2. Infections cutanées

Le plus souvent, il s'agit d'infections du site d'injection mais il peut s'agir également d'une infection venant compliquer une zone cutanée lésée (thrombose, nécrose, ulcères) ou d'une infection hématogène, témoignant souvent d'une endocardite. La dissémination systémique d'un *Candida* peut se traduire par une folliculite douloureuse du cuir chevelu et des zones pileuses. Les substances injectées et leur solvant peuvent être très toxiques pour les tissus cutanés. Ils peuvent aisément mimer une infection ou créer des lésions qui pourront s'infecter secondairement (voir le chapitre « Infections de la peau, des tissus mous et des muscles »).

L'usage de pipes et l'inhalation de drogues exposent à un risque de délabrement de la barrière cutanée, de l'état dentaire et des voies aériennes supérieures. Les ectoparasitoes (gale et pédiculoses) sont fréquentes et doivent être recherchée et traitées.

La prise en charge comprend la vaccination contre le tétanos (si non à jour), la recherche de complications : abcédation, nécrose, syndrome de loge imposant une intervention chirurgicale et une antibiothérapie active sur les bactéries potentiellement en cause (staphylocoque doré, streptocoque, bacille à Gram négatif, anaérobies). Selon les cas, l'amoxicilline-acide clavulanique, la clindamycine, une céphalosporine de première génération, le cotrimoxazole peuvent être utilisés. En cas de gravité, on pourra débuter avec un glycopeptide ou la daptomycine associée à une bétalactamine à large spectre type piperacilline-tazobactam, traitement qui sera simplifié après réception du résultat des prélèvements microbiologiques. Un abcès ou une dermo-hypodermite nécrosante imposent une prise en charge chirurgicale urgente. La gale peut être traitée par une monodose d'ivermectine 200 ug/kg reitérée 7 jours plus tard ou par traitement local par benzoate de benzyle. L'environnement doit être traité (lavage à 60°C ou produits pyréthrinoïdes).

4.3. Bactériémies, endocardites

Une bactériémie doit toujours être recherchée par des hémocultures chez un UDIV fébrile ou ayant un syndrome inflammatoire. Les agents pathogènes en cause sont le plus souvent les staphylocoques (60 %), les streptocoques (20 %), les bacilles à Gram négatif dont *Pseudomonas aeruginosa* (10 %) et les *Candida* (5 %). Il faut rechercher une endocardite tricuspidienne qui se révèle par des emboles septiques pulmonaires. La radiographie et surtout le scanner thoraciques montrent de façon bilatérale des infiltrats, des nodules sous-pleuraux avec souvent un épanchement pleural. L'échocardiographie transoesophagienne permet d'affirmer le diagnostic, de rechercher des lésions sur les autres valves et d'évaluer la gravité des lésions.

Le fond d'œil peut révéler une rétinite à *Candida*.

La prise en charge inclut une antibiothérapie couvrant les staphylocoques et les streptocoques, secondairement adaptée aux bactéries en cause. La résistance à la méticilline étant plus fréquente dans cette population qu'en population générale, on débutera le traitement empirique par un glycopeptide type vancomycine ou de la daptomycine (voire de la dalbavancine). Dans les zones où les ressources sont limitées, un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole associé à un aminoglycoside peut être proposé en traitement empirique. En cas d'endocardite tricuspidienne non compliquée, un traitement de relais oral associant ciprofloxacine (750 mg x 2/jour) et rifampicine (10 mg kg/j à prendre à jeun en une ou deux prises) peut être proposé quand la souche isolée est sensible à ces deux antibiotiques (éliminer une tuberculose au préalable pour éviter les émergences de résistance à la rifampicine). Les autres antibiotiques utilisables en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* méti-sensible sont l'oxacilline et la céfazoline par voie intraveineuse. En cas de *S. aureus* méticilline-résistant, sont utilisables la vancomycine, la daptomycine ou la dalbavancine. La chirurgie tricuspidienne n'a d'indication qu'en cas de délabrement valvulaire majeur.

4.4. Autres infections

Les infections ostéo-articulaires chez le toxicomane sont souvent d'évolution subaiguë et se localisent volontiers sur le rachis, l'articulation sterno-claviculaire et le pubis. Une ponction articulaire est indispensable pour documenter l'infection dont les agents responsables sont variés (staphylocoques, streptocoques, *Candida*, mycobactéries…).

Les infections du système nerveux central (méningite, abcès cérébral, empyème sous-dural, anévrysme mycotique, thrombophlébite cérébrale) ne doivent pas être confondues avec un excès de drogue. En cas de suspicion, un scanner cérébral et si possible une imagerie par résonance magnétique (IRM), doivent être réalisés de même qu'une ponction lombaire en l'absence de risque d'engagement. En cas d'infection par le VIH, il faudra évoquer toutes les causes spécifiques d'infection du système nerveux central (voir les chapitres « Méningites » et « Méningo-encéphalites »).

Les IST sont fréquentes et doivent être recherchées systématiquement.

Une rétinite à *Candida* ou *Aspergillus* doit être recherchée systématiquement au fond d'oeil.

5. Conduite à tenir devant un accident d'exposition au sang ou sexuel chez un usager de drogue

Voir le chapitre « Accidents d'exposition sexuelle ou au sang (AES) »

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Rapport mondiale sur les drogues ONUDC 2018 :
https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_ExSum_French.pdf

Infection chez le neutropénique

1. Définition

La neutropénie est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles à la numération formule sanguine **< 1 500/mm³ chez l'adulte et 1 300/mm³ chez l'enfant**. Elle est sévère en dessous de **500/mm³** (risque infectieux augmenté, pronostic vital engagé en cas de fièvre), profonde en dessous de 100/mm³. La durée (**< ou > 7 jours**) participent à la gravité. Les sujets d'origine africaine ont de façon physiologique une valeur normale de polynucléaires neutrophiles plus basse, pouvant aller jusqu'à 1000/mm³. Il s'agit de neutropénies fluctuantes, non sévères, sans complication infectieuse (voir le chapitre « Hyperéosinophilie, interprétation de la numération sanguine et syndrome mononucléosique »).

2. Étiologie des neutropénies

Les causes d'une neutropénie peuvent être **congénitales**, **acquises** (principalement envahissement médullaire néoplasique, myélodysplasie) ou **iatrogènes** (médicament, chimiothérapie anticancéreuse). Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les antithyroïdiens, la phénylbutazone, l'indométacine, les sulfamides, le chloramphénicol, les phénothiazines (antihistaminiques), les beta lactamines, la rifampicine, le triméthoprime, l'amidopyrine, la L Dopa, les diurétiques thiazidiques, la phénytoine, la quinine et les anti-agrégants plaquettaires.

Les neutropénies acquises en zone tropicale peuvent être d'origine infectieuse : envahissement médullaire par une tuberculose ou une leishmaniose, neutropénie d'origine virale (hépatites virales, entérovirus, VIH, parvovirus, fièvres hémorragiques) ou bactériennes (brucellose, fièvre typhoïde). Il faut également évoquer un déficit en vitamine B9 et B12.

3. Neutropénie fébrile

Une fièvre survenant chez un patient neutropénique est une urgence diagnostique et thérapeutique, pouvant engager le pronostic vital.

3.1. Recherche étiologique

Si la fièvre est fréquente chez le neutropénique, elle est rarement documentée bactériologiquement ou cliniquement (identification d'un foyer infectieux à l'examen clinique ou par l'imagerie) et est le plus souvent d'origine inconnue. Le bilan étiologique comprend des hémocultures (avec temps différentiel de culture en cas de cathéter central), un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU), des prélèvements orientés par la clinique, une radio du thorax (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). Celui-ci s'avère décevant dans 2/3 des cas.

Les fièvres spécifiques (liés à la pathologie sous-jacente comme un cancer), médicamenteuses (allergie aux antibiotiques) ou post transfusionnelles peuvent également être en cause. Les signes inflammatoires étant réduits chez ces patients, il faut être très vigilant sur les symptômes et l'examen clinique : un érythème peut traduire une infection cutanée sévère, une simple toux une pneumonie… Les muqueuses (orales, périnéales) doivent être systématiquement examinées (mucite) de même que les cathéters.

En milieu d'endémie palustre, la réalisation d'un frottis sanguin/goutte épaisse doit être systématique. La NFS renseignera aussi sur les autres lignées sanguines. D'autres examens peuvent être envisagés pour identifier la cause de la neutropénie comme un dosage des vitamines B9 et B12 et un myélogramme.

3.2. Germes en cause

Lorsqu'il est isolé le germe responsable de l'infection dépend de la profondeur de la neutropénie, de sa durée et de la porte d'entrée. Si les cocci Gram positifs (Gram+) sont les plus fréquents (staphylocoques à coagulase négative, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*), les bacilles Gram négatifs (Gram-)

(*Escherichia coli*, le plus fréquent, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) sont associés à une plus grande létalité et leur fréquence tend à augmenter dans les pays développés (surtout dans les services d'hématologie). Localement il est important de connaître l'écologie et les résistances bactériennes (voir le chapitre « Résistances aux antibactériens »).

La neutropénie profonde et prolongée (> 7 jours) est un facteur de risque majeur d'infection fongique comme l'aspergillose et la candidose avec risque de localisation profonde notamment hépatique ou splénique chez les patients traités pour leucémies aiguës. Elle augmente également le risque de bactéries multirésistantes.

3.3. Évaluation de la gravité

La gravité peut être évaluée au moyen du score MASCC (tableau 1). Néanmoins, ce score ne donne qu'une indication et l'impression clinique doit toujours primer.

Tableau 1. Score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)
Le score est obtenu par l'addition de la valeur attribuée à chaque facteur de risque lors de l'évaluation.
Un score > à 21 place le patient en faible risque de complications médicales.

Caractéristiques	Points
Âge < 60 ans	2
Patient ambulatoire avant l'épisode fébrile	3
Pas/peu de symptômes de neutropénie fébrile	5
Symptômes modérés de neutropénie fébrile	3
Pas d'hypotension artérielle systolique (> 90 mmHg)	5
Pas de déshydratation (nécessitant une réhydratation intraveineuse)	3
Pas de broncho-pneumopathie obstructive (BPCO)	4
Tumeur solide ou hémopathie sans infection fongique antérieure	4

4. Prise en charge

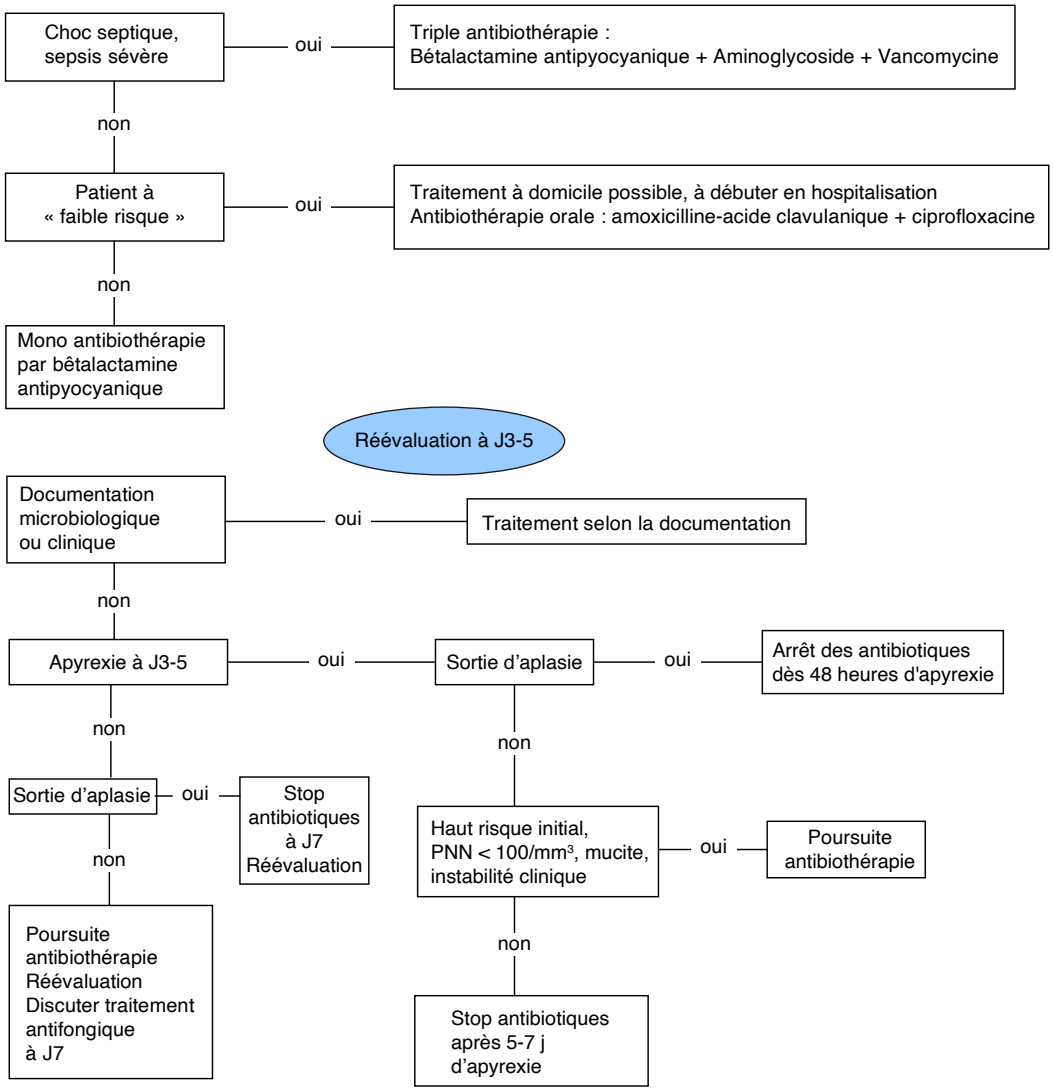
La prise en charge est résumée figure 1. Pour les patients à « faible risque », le traitement peut être **ambulatoire** après une hospitalisation courte en associant une biantibiothérapie par **voie orale** (amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine). Dans les pays à ressources limitées, cette option doit être privilégiée (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels »). Pour les patients à risque (préciser score MASCC<21), le traitement empirique comporte une bêtalactamine en **monothérapie** avec une action anti-pyocyanique qui prend en compte l'écologie bactérienne du service (oncologie, hématologie). Les bétalactamines à privilégier sont la pipéracilline-tazobactam ou le cefepime (la ceftazidime a une activité inférieure sur les cocci Gram+ et les carbapénèmes n'offrent pas une efficacité supérieure). L'ajout d'un aminoglycoside (amikacine le plus souvent) ne se justifie plus sauf en cas d'infection sévère ou de choc septique ou en cas de suspicion de bactérie multirésistante (BMR), à la phase initiale. L'ajout d'un glycopeptide n'est nécessaire qu'en cas d'infection sévère, choc septique ou si des éléments orientent vers un cocci Gram+ (infection de cathéter, cutanée, colonisation connue à *Staphylococcus aureus* doré résistant à la méthicilline (SARM). Il n'y a pas lieu d'ajouter un glycopeptide dans un deuxième temps en l'absence de documentation microbiologique ou clinique. L'utilisation en première intention d'une carbapénème dépend de l'écologie du service, de la notion de colonisation antérieure par une BMR ou de l'existence de facteurs de risque de BMR. Leur utilisation augmente le risque d'émergence de bactéries productrices de carbapénémases.

L'antibiothérapie doit être **réévaluée à 48-72 h** :

- en cas de documentation microbiologique ou clinique, elle doit être recentrée sur l'infection en cause ;
- en cas d'absence d'apyrexie, elle n'a pas à être modifiée en l'absence de signes de gravité ; le traitement anti-staphylococcique doit être stoppé en l'absence de documentation. Par contre, le spectre de l'antibiothérapie doit être élargi en cas de persistance d'un sepsis sévère ;

- en cas de persistance de la fièvre et de la neutropénie au de-là de 7 jours malgré une antibiothérapie à large spectre, un traitement anti-fongique (amphotéricine B, ou caspofungine si disponible) doit être envisagé (voir le chapitre « Antifongiques »).

Figure 1. Antibiothérapie du patient neutropénique



5. Prévention

Elle repose avant tout sur les précautions standards (notamment le lavage des mains), l'utilisation systématique des bains de bouche et l'ablation des dispositifs médicaux invasifs (cathéters, sondes urinaires) dès lors qu'ils ne sont plus nécessaires.

Pour les neutropénies courtes, les mesures d'isolement protecteur ne sont pas obligatoires. Par contre, les inductions de leucémie aiguë et les allogreffés de cellules souches hématopoïétiques doivent être isolés de façon maximale, au mieux dans des chambres à flux laminaire et recevoir une prophylaxie antifongique et anti *Herpes simplex*. L'antibiothérapie préventive n'est pas indiquée en dehors de la prophylaxie anti pneumocystose dans certains cas. De même, la décontamination digestive est sans intérêt.

Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/101-neutropenies

Infections associées aux soins

1. Définitions

Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

Elle peut concerner soit un patient qui a été hospitalisé ou qui a subi des soins en ambulatoire dans la structure de soins, soit un personnel soignant dans le cadre de son activité professionnelle. On parle d'infections nosocomiales pour les infections contractées au cours d'un séjour dans un établissement de santé (hôpital, clinique…) et absentes à l'admission du patient. Il s'agit d'une définition plus restrictive car ne concernant que les patients hospitalisés.

Le délai d'acquisition est variable selon le type d'infection mais il est habituellement admis qu'un minimum de 48 heures entre l'admission et les premiers symptômes soit nécessaire pour parler d'infection associée aux soins. À l'inverse, il n'existe pas de limite supérieure : une infection associée aux soins peut se manifester longtemps après la sortie de l'établissement de soins : une tuberculose nosocomiale ou une infection sur prothèse peuvent par exemple se manifester plusieurs mois après l'hospitalisation.

Les risques infectieux en rapport avec la transfusion sanguine et leur prévention sont abordés dans le chapitre « Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés ».

2. Modes de transmission

La plupart des infections associées aux soins sont secondaires à la réalisation d'un geste invasif chez le patient en créant une porte d'entrée pour les micro-organismes présents dans l'environnement proche : peau du patient, mains du personnel, matériel ou dispositif invasif. C'est ainsi que la grande majorité des infections associées aux soins sont consécutives à un geste chirurgical (incision, ouverture de la peau et d'organes habituellement stériles ou non), à la pose d'une sonde vésicale, d'un cathéter veineux, d'un cathéter artériel, d'un tube endotrachéal. Les agents pathogènes en cause sont le plus souvent ceux de la flore endogène du patient. La colonisation préalable de la peau ou du tube digestif du patient par des bactéries multirésistantes (staphylocoque doré résistant à la méthicilline ou SARM, entérobactéries multirésistantes, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*) ouvre la possibilité de survenue d'une infection à un pathogène résistant, considéré comme « hospitalier » car plus facilement transmis en milieu hospitalier par les mains du personnel soignant, l'hôpital jouant le rôle de réservoir de ces bactéries multirésistantes aux antibiotiques dont l'émergence est favorisée par l'utilisation des antibiotiques à large spectre. En Afrique, les services de néonatologie sont particulièrement exposés aux épidémies de bactéries multirésistantes tandis que les services de pédiatrie sont exposés à la transmission nosocomiale de choléra, de rougeole…

Une autre possibilité est représentée par la transmission d'un agent infectieux pathogène à partir d'un patient infecté, atteint d'une maladie « contagieuse » transmissible, à un ou plusieurs autres patients situés à proximité dans un établissement de soins : même chambre, même couloir, même lieu d'examen. Dans ce cadre, on peut classer la transmission nosocomiale de la tuberculose, de la varicelle, de la rougeole, de la grippe, de la Covid-19 et de l'infection à virus respiratoire syncytial (VRS).

La transmission de souches de bacilles de Koch multirésistantes aux patients hospitalisés atteints par le VIH/SIDA est particulièrement à craindre en Afrique. L'importance de l'hospitalisation dans la transmission de la tuberculose n'est pas connue.

Enfin, un patient hospitalisé peut être colonisé ou infecté par un micro-organisme de l'environnement hospitalier. Dans ce cas, l'infection en rapport avec ce pathogène concerne essentiellement des patients fragilisés, en particulier des immunodéprimés : légionellose à partir du réseau d'eau chaude par aérosolisation, aspergillose à partir des poussières générées par des travaux à proximité…

Pour le personnel, la porte d'entrée aux infections est représentée majoritairement par les accidents d'exposition au sang (AES). Les virus sont plus souvent en cause que les bactéries, et particulièrement les virus res-

ponsables d'un portage chronique chez le patient infecté : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC) (voir le chapitre « Accidents d'exposition sexuelle ou au sang (AES) »).

3. Principales infections associées aux soins

Les programmes de surveillance mis en place dans les établissements hospitaliers visent habituellement les cinq types d'infection nosocomiale suivants : infection urinaire, infection respiratoire et pneumopathie, infection sur cathéter veineux central en réanimation, infection du site opératoire en chirurgie et bactériémie dans tous les services, à partir du laboratoire de bactériologie. Les principaux facteurs de risque, les micro-organismes en cause et les principales mesures préventives sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1. Principales infections nosocomiales : définitions, facteurs de risque, agents pathogènes, prévention

Type d'infection	Définitions	Facteur(s) de risque	Agents pathogènes habituels	Principales mesures préventives
Infection urinaire	Leucocyturie > 10^4 Bactéries > 10^5 UFC/mL	Sondage urinaire	*E. coli* Entérobactéries	Sondage clos
Infection du site opératoire	Présence de pus au niveau de l'incision ou sur le site opératoire dans les 30 jours après le geste opératoire et jusqu'à un an après en cas de pose de prothèse	Type de chirurgie (propre, contaminée, sale), durée	Selon la chirurgie	Préparation de l'opéré, lavage des mains, antibioprophylaxie
Infection sur cathéter	Positive si 15 UFC en culture semi-quantitative (CSQ) et signes généraux ou locaux ou hémoculture +	Durée du cathétérisme Site d'insertion (cave inférieur > cave supérieur)	Staphylocoques (50-70 %) = staphylocoques dorés + staphylocoques blancs Entérobactéries (20 %)	Limitation des indications Asepsie lors de l'insertion Changement régulier si usage prolongé (pour les voies périphériques)
Infection pulmonaire	Foyer à l'auscultation ou image parenchymateuse récente ou évolutive et identification d'un ou plusieurs pathogènes par prélèvement bronchique ou ou lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou expectoration	Intubation trachéale et ventilation artificielle, fausses routes, alitement prolongé	Précoces < 5 jours : pneumocoque, *Haemophilus*, anaérobies Tardives > 5 jours : *Pseudomonas aeruginosa*, Staphylocoque doré méthi-R	Position semi-assise Soins de bouche Aspirations bronchiques avec la technique non contact

Tableau 1. Principales infections nosocomiales : définitions, facteurs de risque, agents pathogènes, prévention				
Type d'infection	**Définitions**	**Facteur(s) de risque**	**Agents pathogènes habituels**	**Principales mesures préventives**
Bactériémie	Une hémoculture + pour microbes pathogènes ou deux hémocultures + sur deux prélèvements différents pour : staphylocoque blanc, Bacillus, corynébactéries, microcoques…	Cathétérisme vasculaire Autre infection nosocomiale	Dépend du point de départ	Prévention des infections nosocomiales

Les infections nosocomiales les plus fréquentes et les mieux identifiées sont des infections bactériennes.

La particularité des bactéries en cause est leur sensibilité aux antibiotiques qui peut être modifiée par rapport aux bactéries « sauvages ». Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques ont été sélectionnées en milieu hospitalier chez les patients par la pression induite par les antibiotiques utilisés pour traiter ou prévenir les infections. La sélection s'opère sur toute la flore commensale, oro-pharyngée, digestive, cutanée, où ces bactéries résistantes peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt de l'antibiothérapie. Les bactéries résistantes, en particulier les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SDMR) ou entérobactéries porteuses de bêtalactamase à spectre élargi (BLSE), peuvent ensuite être transmises de patient à patient par les mains du personnel, le matériel ou, beaucoup plus rarement, par l'environnement (voir le chapitre « Résistances aux antibactériens »). Dans les pays à ressource limitées, l'usage des antibiotiques à large spectre (fluroquinolones, céphalasporine de 3e génération) est fréquente et lié à l'absence de documentation bactériologique des infections. En outre de nombreux algorithmes de prescription majorent leurs usages car basés sur des critères essentiellement cliniques et peu spécifiques (exemple : diarrhées fébriles...)

Les infections virales nosocomiales sont moins bien connues que celles dues aux bactéries. Elles ont des cibles particulières : enfants (VRS, rotavirus, rougeole), personnel soignant (AES), personnes âgées (grippe, COVID-19) et immunodéprimés (CMV) (tableau 2).

Tableau 2. Population cible des infections virales nosocomiales	
Pédiatrie	VRS, grippe, rotavirus, herpès, varicelle-zona
Gériatrie	Grippe, VRS, COVID-19
Personnels soignants	VHB, VHC, VIH, varicelle
Immunodéprimés	Varicelle, CMV

4. Politique de prévention des infections associées aux soins

La politique de prévention est basée sur :
- la mise en place de structures de lutte contre les infections nosocomiales dans les hôpitaux, de comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) réunissant de nombreux acteurs de soins, et de services d'hygiène ;
- une surveillance active de certaines infections nosocomiales avec mise en place d'indicateurs permettant d'évaluer des tendances dans l'incidence et la prévalence ;
- la formation des soignants ;
- l'amélioration des conditions matérielles : dispositifs de soins, locaux, environnement ;

- un bon usage des antibiotiques ;
- un programme annuel de prévention des infections nosocomiales défini et évalué.

Les moyens matériels de la prévention sont multiples (tableaux 3, 4 et 5). Différentes actions spécifiques doivent être mentionnées car elles sont indispensables à la maîtrise du risque infectieux dans un établissement de soins (voir le chapitre « Antiseptiques et désinfectants ») :

- désinfection et stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables ;
- circuit, traitement et élimination des déchets ;
- lavage des mains et utilisation des antiseptiques. Il existe plusieurs types de lavage des mains selon les gestes : lavage simple, lavage antiseptique, lavage chirurgical et, plus récemment, utilisation de solutés hydro-alcooliques (SHA) recommandée pour améliorer l'observance des procédés d'hygiène des mains ;
- isolement des patients désormais appelé « Précautions complémentaires » : il en existe plusieurs selon les risques à éviter : précautions standard à observer pour tout patient, précautions complémentaires type contact pour les patients porteurs de bactéries multirésistantes, précautions complémentaires type gouttelettes pour les infections transmises par des particules émises lors de la parole, la respiration, les éternuements ou la toux (exemple de la grippe), précautions complémentaires type air pour certaines maladies transmises par voie respiratoire telles que la tuberculose ;
- ces précautions peuvent s'accompagner de mesures renforcées comme un isolement strict du patient dans certaines infections hautement contagieuses, en contexte épidémique ou non (fièvres hémorragiques virales par exemple) ;
- l'isolement préventif ou isolement protecteur est destiné à la protection des patients qui, du fait des traitements (chimiothérapie, immunosuppresseurs) ou des maladies sous-jacentes (aplasie), sont très vulnérables aux infections ;
- la protection des personnels soignants repose sur la vaccination contre l'hépatite B, le respect des précautions standard, l'application des précautions complémentaires type air auprès des patients suspects ou atteints de tuberculose bacillifère ; l'application des recommandations locales en cas d'accidents d'exposition au sang (voir chapitre « Accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) »).

Tableau 3. Précautions standard pour prévenir les infections nosocomiales

- Hygiène des mains avant et après tout contact avec le patient ou liquides biologiques.
- Porter des gants pour manipuler le sang et les liquides biologiques, pour effectuer des prélèvements sanguins et tout geste a risque de contact avec le sang ou les liquides biologiques.
- Eléments de protection de la tenue (EPI) : en cas de risque de projection, porter un masque, des lunettes de protection, des tabliers / surblouses.
- Prévention des AES : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas désadapter les aiguilles à la main, jeter les objets tranchants, piquants, souillés de sang dans un conteneur adapté. En cas d'exposition au sang, laver immédiatement la plaie au savon puis avec de l'eau de Javel diluée ou du Dakin.
- Gestion de l'environnement : désinfecter les dispositifs médicaux et entretenir les locaux ; décontaminer à l'eau de Javel les surfaces souillées par les produits biologiques.
- Gestion du linge, des déchets.

Tableau 4. Lavage simple des mains
- En milieu hospitalier, l'usage des solutions hydro-alcooliques peut s'avérer avantageux en situation de réseau d'eau défaillant, (coupure, matériel non fonctionnel, pénurie d'essuie main...) - Indications : à la prise du service et en le quittant, après tout geste de la vie courante, avant et après des soins infirmiers non invasifs, avant et après chaque geste contaminant. - Objectif : prévenir la transmission manuportée, éliminer la flore transitoire. - Produit : savon liquide doux avec distributeur adapté et eau du réseau. - Technique : temps minimum : 30 secondes. Les mains et les avant-bras doivent être nus, mouiller les mains et les poignets, appliquer une dose de savon, laver les mains en massant, insister sur les espaces interdigitaux, le pourtour des ongles, la pulpe des doigts et les poignets. - Rincer abondamment, sécher soigneusement par tamponnement avec les essuie-mains à usage unique. - Fermer le robinet avec l'essuie-mains. - Jeter l'essuie-mains dans la poubelle sans la toucher avec la main.

Tableau 5. Lavage antiseptique
- Indications : avant un geste invasif : ponction lombaire, prélèvement veineux, pose de cathéter, à l'entrée et à la sortie d'une chambre en isolement protecteur, à l'entrée et la sortie de la chambre d'un patient colonisé ou infecté par des bactéries multirésistantes. - Soin ou technique aseptique : pose d'une sonde vésicale, réfection de pansement d'un cathéter central. - Objectif : éliminer la flore transitoire, diminuer la flore commensale. - Produit : savon antiseptique en solution moussante avec distributeur adapté et eau du réseau. - Technique : le temps minimum à respecter est de une minute : mouiller les mains et les poignets, prélever une dose de savon, laver en massant chaque main, insister sur les espaces interdigitaux, les poignets, la pulpe des doigts. - Rincer abondamment du bout des doigts vers les poignets. - Maintenir les paumes dirigées vers le haut. - Sécher soigneusement par tamponnement avec les essuie-mains à usage unique. - Fermer le robinet avec le dernier essuie-main utilisé.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Guide OMS « Prévention des infections nosocomiales » :
http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12_fre.pdf

Outil OMS prévention et contrôle des infections :
https://ipcportal.who.int/?locale=fr

Société Française d'Hygiène Hospitalière :
http://www.sf2h.net

Accidents d'exposition sexuelle ou au sang (AES)

Un accident d'exposition au sang est défini par un contact avec du sang ou un liquide biologique contenant du sang (exemples : ascite hémorragique, pleurésie hémorragique, liquide amniotique teinté de sang...) potentiellement contaminé, lors d'une piqûre avec une aiguille, d'une coupure avec un objet tranchant ou d'une projection sur une plaie, une peau non intacte ou une muqueuse. Ces AES concernent essentiellement les professionnels de santé. Les usagers de drogue sont aussi exposés aux accidents d'exposition au sang par le partage de matériel d'injection. Les risques infectieux en rapport avec la transfusion sanguine sont exposés au chapitre « Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés ».

On parle d'accident d'exposition au risque de transmission virale (AEV) dans l'ensemble des situations exposant plus spécifiquement, mais non exclusivement, au risque de transmission des virus VIH, VHB et VHC.

Les risques d'AEV autres que par le sang concernent essentiellement les relations sexuelles non protégées ; seuls les AEV sexuels par le VIH sont détaillés dans ce chapitre du fait de leur fréquence, de leur potentielle gravité et, comme pour les accidents d'exposition au sang, de la disponibilité en préventions post exposition dans la plupart des pays à ressources limitées (voir paragraphe 2).

Si les virus induisant un portage chronique en cas d'infection, tels le VIH, le VHC et le VHB, dominent le risque d'AEV et justifient des mesures de prévention et de prophylaxie post-exposition, d'autres agents infectieux peuvent être transmis et sont listés dans le tableau 1 (voir les chapitres correspondants à ces agents).

Les accidents d'exposition aux virus Ebola et Lassa sont traités au chapitre « Infections par les Filovirus, les Arenavirus et les Hantavirus ».

Tableau 1. Pathogènes responsables d'infections post AES documentés

Virus	Bactéries	Parasites
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) **Virus des hépatites virales :** A, B, C, D, G **Virus des fièvres hémorragiques :** • Virus de la fièvre jaune • Virus de la dengue • Virus Ebola • Virus de la fièvre de Lassa • Virus Marburg • Virus Junin (FH* d'Argentine) • Virus Machupo (FH de Bolivie) • Virus Sabia (FH Brésilienne) • Virus de la fièvre Crimée Congo • Virus Guanarito (FH vénézuelienne) **Herpès virus :** • Herpès simplex type 1 • Virus varicelle – zona **Autres :** • Virus de la fièvre de la vallée du Rift • Virus Kyasanur • Chikungunya	• *Streptococcus A ß hémolytique* • *Staphylococcus aureus* • *Brucella* spp • *Corynebacterium diphteriae* • *Leptospira icterohaemorragiae* • *Mycobacterium leprae* • *Mycobacterium tuberculosis* • *Neisseria gonorrhoeae* • *Pasteurella multocida* • *Salmonella typhi* • *Rickettsia rickettsii*	• *Plasmodium (falciparum, vivax, malariae)* • *Toxoplasma gondii* • *Trypanosoma* spp • *Leishmania* spp

* FH : fièvre hémorragique

Par ailleurs, certains liquides biologiques non sanglants peuvent aussi contenir des agents infectieux et donc générer un risque de transmission en cas d'exposition (tableau 2).

Tableau 2. Risques de contamination virale selon les liquides biologiques après accident d'exposition professionnelle

Liquides biologiques	Risque selon les virus		
	Prouvé	Possible	Absent
Sang	VHB, VHC, VIH		
Liquides biologiques contenant du sang	VHB, VHC, VIH		
Liquides biologiques s'ils ne contiennent pas de sang :			
Liquide céphalo-rachidien	VIH		VHB, VHC
Sperme		VHB, VHC, VIH	
Sécrétions vaginales		VHB, VIH	VHC,
Liquide d'ascite		VHB, VHC, VIH	
Salive		VHB	VIH, VHC
Liquide amniotique		VIH	VHB, VHC
Urines			VHB, VHC, VIH
Selles			VHB, VHC, VIH
Larmes		VHB	VHC, VIH

Ce qui n'est pas un AES :
- piqûre ou coupure avec un matériel neuf ou stérilisé non encore utilisé (une piqûre ou coupure avec un matériel souillé qui est entré dans un processus de décontamination nécessite une évaluation spécifique pour déterminer s'il existe encore un risque de transmission virale) ;
- contact cutanéo-muqueux avec un liquide biologique non contaminant (ex. urines) ;
- contact des gants avec du sang ;
- projections de salive sur la peau ou au visage ;
- contact cutanéo-muqueux suivi d'une désinfection dans les 15 minutes ;
- présence de sang sur une paillasse, un matériel de soins (bien que cela constitue un risque d'AES).

1. AES - risques encourus par les professionnels de santé

Ils sont fréquents en milieu de soins, dominés par le risque de transmission du VIH.

1.1. Taux de transmission

Pour le VIH après AES, il est estimé à 0,3 % en moyenne après piqûre avec une aiguille creuse contenant du sang non coagulé d'un patient infecté par le VIH et est 10 fois plus faible en cas de contact cutanéo-muqueux ou de projection muqueuse. Pour les virus des hépatites B et C, les taux de transmission lors d'un AES sont plus élevés (tableau 3).

Tableau 3. Risque de transmission du VIH, VHC et VHB						
Virus	Evolution chronique	**Risque après APC***	**Risque après CCM***	Charge virale plasmatique	Vaccin	Prophylaxie post exposition
VIH	100 %	**0,3 %**	**0,03-0,1 %**	10 - 10^4	Non	Oui
VHC	60-80 %	**1-3 %**	**?**	10^4 - 10^6	Non	Non
VHB	10 %	**5-30 %**	**?**	10^6 - 10^9	Oui	Oui

* APC = accident percutané ; CCM = contact cutanéo-muqueux

Les facteurs qui augmentent le risque de transmission sont en lien avec :

- Les modalités de l'accident :
  - blessure profonde (un saignement spontané et une douleur signifient que le derme a été franchi) ;
  - dispositif ayant pénétré dans un vaisseau ;
  - aiguille creuse contenant du sang ;
  - diamètre élevé de l'aiguille ;
  - délai court entre le geste et l'AES ;
  - temps de contact supérieur à 15 minutes si projection.
- les caractéristiques du patient source :
  - charge virale élevée.
- la conduite adoptée par le soignant :
  - absence de port de gants ;
  - absence ou retard d'antisepsie post-exposition.

1.2. Epidémiologie des AES

Les études épidémiologiques européennes et américaines rendent compte des éléments suivants : l'analyse des bases de données des AES déclarés fait apparaître les infirmières et/ou les personnels responsables du prélèvement comme étant la catégorie professionnelle victime du plus grand nombre d'accidents (incidence des AES : 0,07-0,08/infirmière/an) et victimes des AES à risque de transmission le plus élevé (piqûre avec une aiguille creuse contenant du sang). Toutefois, les AES sont en fait plus fréquents chez les chirurgiens mais ces accidents sont à risque plus faible de transmission et ils sont beaucoup moins souvent déclarés (tableau 4).

Il est à noter que l'incidence des AES chez les infirmières a été divisée par 4 en 10 ans grâce, en particulier, à l'introduction de matériels de sécurité.

Tableau 4. Exemples d'incidence des AES dans plusieurs catégories professionnelles	
Catégories professionnelles	**Incidence estimée APC* / personne / an**
Infirmièr (e) **France, Etats-Unis, Italie**	0,07-0,8
Préleveur **Etats-Unis**	0,4
Médecin **Etats-Unis, Danemark**	0,1-1,8
Dentiste **Etats-Unis**	3-4
Chirurgien **France, Etats-Unis**	3-6

* APC= accident percutané

L'OMS (2003) a réalisé une estimation du nombre de contaminations professionnelles. L'incidence des infections attribuables aux blessures percutanées a été modélisée sur la base de la probabilité de blessure, de la prévalence de l'infection, de la réceptivité du personnel soignant et du potentiel de transmission par voie percutanée. Le nombre de soignants en Afrique a été estimé à 1 622 000 (0,21-0,30 % de la population totale). L'incidence retrouvée des AES à la suite d'une exposition percutanée était de 2,10/an/soignant. Le nombre de soignants exposés chaque année au VHC, VHB et VIH a été estimé à 99 000, 354 000 et 127 000 respectivement. Il a été estimé que les expositions professionnelles percutanées sont la source majeure d'infection par le VHC et le VHB parmi le personnel soignant, représentant environ 45 % des infections à VHC ou VHB parmi cette population, soit 1 580 (intervalle de confiance = 200 à 5 400) infections pour le VHC et 9 800 (1 300-18 800) infections pour le VHB chaque année. Le nombre total d'infections par le VIH survenues à la suite d'une exposition percutanée était estimé à 720 en Afrique (entre 20 et 3 000) [le modèle utilisé a évalué que 5 % des infections par le VIH parmi les soignants pouvaient être attribuables à une contamination professionnelle]. Ces infections professionnelles par le VIH sont probablement ignorées par le personnel soignant qui, comme d'autres adultes dans la population générale, est exposée à une transmission sexuelle. Enfin, l'OMS estime par ailleurs que 500 décès annuels sont liés à une contamination professionnelle, dont la moitié en Afrique sub-saharienne.

1.3. Prévention (tableau 5 et chapitre « Infections associées aux soins »)

Il est globalement à noter une insuffisance des mesures mises en place pour réduire le risque de la transmission de VIH avec de mauvaises conditions d'hygiène et de sécurité des soignants dans les pays à ressources limitées.

Tableau 5. Axes d'interventions possibles

Constat	Facteurs locaux	Actions possibles
Fréquence élevée, mais mal connue car les AES ne sont pas toujours déclarés	- fréquence des injections - mauvaises conditions de travail - manque ou insuffisance de matériel de sécurité (gants, masques, conteneurs, etc.) - haute fréquence du recapuchonnage - absence de conteneurs pour les aiguilles souillées	- améliorer les conditions du travail - mettre en place une surveillance des AES - appliquer des précautions standard - mettre à disposition de matériels sécurisés - organiser une filière de déchets hospitaliers - mettre en oeuvre des procédures et des protocoles de soins
Faible niveau de couverture vaccinale des soignants contre l'hépatite B	Haute prévalence du VHB chez les patients africains	Stimuler la vaccination contre le VHB Connaître le statut sérologique des professionnels
Gravité élevée des AES	- existence de nombreux pathogènes sanguicoles avec prévalence élevée dans la population générale (VIH, VHB, VHC, *Plasmodium falciparum*, etc.) - patients vus à un stade avancé (stade SIDA, hépatites virales chroniques) - peu de patients traités par antirétroviraux	Mise en place d'une politique de prévention des AES dans l'établissement avec : - recommandations locales de circuit de prise en charge des AES - information des soignants sur la prévention, la conduite à tenir, la chimioprophylaxie en cas d'AES - délai d'intervention rapide et antisepsie post-AES - prophylaxie post exposition

1.4. Organisation du circuit de prise en charge des victimes

Le dispositif de prise en charge des AES doit être situé dans un service prenant habituellement en charge des patients VIH (ex : Service des Maladies Infectieuses, Médecine Interne, Hôpital de Jour), ou au service des urgences.

Dans tous les cas, il est fondamental de s'efforcer d'obtenir la sérologie du patient source, d'où l'intérêt de disposer dans les structures d'accueil de kits de tests rapides de dépistage du VIH des patients sources (si le résultat de la sérologie n'est pas connu) et des victimes d'AES, la confirmation pouvant se faire ultérieurement dans un laboratoire de référence.

Il est nécessaire de définir dans chaque établissement une organisation qui permette :
- un accueil 24h/24, 7 jours sur 7 ;
- un recours à des soignants référents identifiés et formés, joignables ;
- une réévaluation du traitement prophylactique (indication, composition, tolérance) dans les deux à trois jours suivant son instauration.

Ainsi, la filière doit assurer la planification de la procédure en aval de la consultation initiale puis de la consultation de réévaluation (la victime saura d'emblée ce qu'elle doit faire, où et quand). Il convient donc que des procédures aient été rédigées, que leur diffusion ait été assurée afin qu'elles soient connues de tous (affiche dans les postes de soins…).

Le dispositif de suivi doit assurer le respect de la confidentialité de la victime.

La filière doit permettre, dans un même temps, l'évaluation des risques viraux autres que le VIH : hépatites B, C…

1.5. Soins immédiats : nettoyage de la plaie

Blessure ou piqûre : nettoyage immédiat à l'eau courante et au savon (= détersion ; ne pas utiliser un produit hydro-alcoolique), rinçage, antisepsie (5 minutes au moins) : eau de Javel à 2,5 % de chlore actif diluée au 1/5e ou au 1/10e ou Dakin Cooper Stabilisé® ou à défaut, alcool à 70°, povidone iodée (Bétadine®) (voir chapitre « Antiseptiques et désinfectants »).

Projection muqueuse (conjonctive…) : rinçage immédiat et abondant au sérum physiologique.

1.6. Rationnel du Traitement Post-Exposition au VIH (TPE) et délai de mise en route

Une méta-analyse de différentes études initialement bâties pour évaluer l'efficacité d'une prophylaxie post-exposition a permis de conclure que les soignants blessés au contact d'un patient VIH + qui avaient pris de la zidovudine après l'accident étaient 5 fois moins souvent contaminés que ceux qui n'en avait pas pris, toute chose égale par ailleurs (analyse multivariée). Par ailleurs, des études menées chez l'animal ont montré l'efficacité d'une prophylaxie par le ténofovir lorsqu'il est administré rapidement, dans les 24 à 48 heures suivant l'exposition au virus et pour une durée de plus de 10 jours.

La plupart des études démontrent qu'il faut commencer le TPE le plus tôt possible et au plus tard 48 heures après l'accident.

La durée de traitement admise est de 28 jours mais il n'existe pas de preuve absolue que la durée de 28 jours soit nécessaire ou optimale, même si, comme cela a été indiqué plus haut, des études animales montrent que la prolongation après 10 jours augmente l'efficacité du traitement.

Certains cas de contamination et certains échecs de la prophylaxie post-exposition, en France, aux Etats-Unis, en Angleterre, ont été expliqués par la résistance du virus au traitement post-exposition. Ces exemples prouvent que le choix des antiviraux doit tenir compte de la sensibilité des souches virales (ou des résistances potentielles qui peuvent être suspectées à la lecture de l'éventuel parcours thérapeutique préalable du patient source). C'est pourquoi il est indiqué de recourir préférentiellement à une trithérapie.

Rappelons toutefois qu'il a été rapporté des rares cas de séroconversion VIH documentés malgré l'instauration précoce d'une trithérapie post-exposition.

1.7. Choix du TPE

Le traitement de base doit être une trithérapie, associant de préférence 2 inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) et une antiprotéase (IP), la rilpivirine (INNTI) ou un anti intégrase (II).

Dans les pays à ressources limitées, le choix des antirétroviraux (ARV) pour le TPE dépend de leur disponibilité locale et de la liste des molécules sélectionnées par les programmes nationaux de lutte contre le SIDA (PNLS) (voir les chapitres « Antirétroviraux » et « Anti-infectieux essentiels »). Les protocoles de TPE sont donc adaptés localement selon les fluctuations de l'approvisionnement et l'évolution de cette liste.

Une bithérapie pourra être prescrite si un problème de compliance ou de tolérance était à craindre.

Il faut toujours tenir compte dans le choix des médicaments antirétroviraux du terrain (grossesse) et des interactions médicamenteuses.

L'association ténofovir/emtricitabine est à privilégier dans la mesure où la prise de ce traitement se résume à la prise d'un comprimé par jour.

Parmi les inhibiteurs de protéase, l'association fixe de ritonavir/lopinavir sous forme d'un comprimé, associée au ténofovir/emtricitabine est apparue comme le traitement le moins mal toléré par les personnes amenées à prendre un TPE. Le recours à l'atazanavir ou au darunavir est aussi possible.

La place des anti-intégrases qui semblent mieux tolérées mais restent souvent plus chères, est à préciser.

Les molécules à proscrire dans cette indication sont l'abacavir (hypersensibilité), l'efavirenz (troubles psychiatriques aigus), l'indinavir (colique néphrétique), la névirapine (hépatite et toxidermie), l'association didanosine + stavudine (risque d'acidose lactique).

Pour faire face aux différentes situations possibles (résistance potentielle, intolérance prévisible), il semble utile de disposer de médicaments anti-rétroviraux aux urgences (conservés à la pharmacie de l'hôpital ou aux urgences) qui permettront de commencer le traitement post-exposition pour les 48 à 72 premières heures au maximum. Ensuite, la poursuite éventuelle du traitement se fera grâce au renouvellement de l'ordonnance par le médecin référent (consultation réalisée entre 48 et 72 heures après l'exposition).

1.8. Indications du TPE (tableau 6)

L'évaluation du risque de transmission viral tient compte :

- de l'intervalle de temps entre la survenue de l'AES et la consultation (temps idéal : < 4 heures, temps maximum au-delà duquel un traitement est sans nul doute sans intérêt : > 48 heures) ;
- de la nature de l'accident : piqûre profonde ou superficielle, aiguille IV ou IA (intra-artérielle) ou IM, contact cutanéo-muqueux supérieur à 15 mn sur une peau lésée ou sur une muqueuse ;
- des données concernant le patient source ; statut VIH/ VHC/ VHB ; en cas d'infection par le VIH : stade de la maladie, traitement antiviral en cours… (tableau 6).

Tableau 6. Indications de TPE après exposition au sang

Expositions au sang et aux liquides biologiques			
	Statut VIH de la personne source		
	Positif		Inconnu
Risque et nature de l'exposition	**Charge virale détectable**	**Charge virale < 50 copies/ml**	
Important : - piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	TPE recommandé	TPE non recommandé*	TPE recommandé
Intermédiaire : - coupure avec bistouri - piqûre avec aiguille IM ou SC - piqûre avec aiguille pleine - exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > à 15 minutes	TPE recommandé	TPE non recommandé*	TPE non recommandé

Tableau 6. Indications de TPE après exposition au sang	
- piqûres avec seringues abandonnées - crachats, morsures ou griffures - autres cas	TPE non recommandé
* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE est instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).	

Il est très important d'informer la victime sur :
- l'intérêt potentiel de la chimioprophylaxie : réduction significative du risque de transmission du VIH ;
- mais aussi sur ses limites et effets secondaires possibles (séroconversions documentées malgré une chimioprophylaxie précoce et adaptée, toxicités médicamenteuses graves rapportées).

Il convient de délivrer à la victime une information « complète » sur les médicaments qu'elle va être amenée à prendre : modalités de prises (horaires, prises pendant ou hors des repas…), effets indésirables possibles… et d'anticiper une meilleure gestion des effets indésirables par la prescription éventuelle de traitements symptomatiques (anti-émétiques, anti-diarrhéiques, anti-spasmodiques…), tout en tenant compte le mode de vie de la personne.

En dehors du la seule problématique de la prescription ou de la non prescription d'un traitement post-exposition, d'autres points doivent être rappelés ici :
- il ne faut pas sous-estimer les risques liés aux AES ;
- il est préférable d'éviter de faire saigner la plaie ;
- il ne faut jamais différer le lavage à l'eau (ou au sérum physiologique) puis la désinfection locale ;
- il ne faut pas retarder la consultation auprès d'un médecin référent (décision de traitement) ;
- la consultation, qu'il y ait ou non prescription d'un traitement, doit être le lieu d'un counseling, d'où la nécessaire empathie des soignants réalisant cette consultation.

Lors de la prise en charge d'un AES et avant de décider de traiter ou non, il convient de vérifier que la conduite à tenir immédiatement après AES (sur place, sur le lieu de l'AES : lavage au savon et à l'eau + désinfection avec un antiseptique) a été respectée (cette procédure doit être affichée dans tous les lieux à risque).

Si l'évaluation de l'exposition a conduit à considérer que la situation est bien à risque potentiel de transmission du VIH, il conviendra d'expliquer et de prescrire une contraception mécanique (préservatifs) qui devra être maintenue au minimum jusqu'à l'obtention du premier résultat du suivi « virologique ». Il convient par ailleurs d'indiquer aux victimes d'AEV qu'elles doivent s'exclure du don du sang pendant 3 mois.

1.9. Définir, codifier le suivi clinique et biologique

Le suivi sérologique a plusieurs finalités : d'une part, s'assurer que la victime n'est pas d'emblée infectée par le VIH (sérologie à réaliser dés la première consultation) ; d'autre part s'assurer que la victime ne fait pas une séroconversion à l'issue de l'AES (contrôle sérologique 6 semaines après l'AES dans tous les cas et à 12 semaines en cas de TPE. Un schéma de suivi biologique des AES adapté aux conditions sanitaires des pays à ressources limitées et proposé dans le tableau 8.

1.10. Décision de prophylaxie concernant le VHB

Les personnels soignants et de laboratoire doivent être vaccinés contre l'hépatite B. Le risque de transmission du VHB au cours d'un AES est alors nul chez les répondeurs à la vaccination.

Il n'est plus nécessaire de pratiquer de contrôle sérologique et/ou de rappels de vaccination chez les professionnels de santé s'il est démontré que ce soignant a présenté, lors d'un contrôle antérieur, un taux d'anticorps anti-HBs > 100 UI/ml ou un taux d'anticorps anti-HBs compris entre 10 et 100 UI/L associé à une recherche d'Ag HBs négative.

En cas d'exposition sanguine ou sexuelle au VHB (sont exclus les cas où le patient source est identifié Ag HBs négatif), et particulièrement en l'absence d'indication à une trithérapie post-exposition, une injection IM de 500

UI d'immunoglobulines humaines anti-hépatite B est recommandée le plus tôt possible (dans les 72 heures) chez une personne non vaccinée ou chez une personne préalablement identifiée comme non répondeuse à la vaccination anti-VHB (taux d'anticorps anti-HBs resté < 10 UI/ml à tous les contrôles post-vaccinaux malgré un maximum de 6 injections). L'administration d'immunoglobulines, n'est cependant pas nécessaire si la personne source ne présente pas de virémie VHB positive (ADN plasmatique indétectable) et que le ténofovir est prescrit dans le cadre d'un TPE anti VIH.

Dans les pays à ressources limitées ne disposant pas d'immunoglobulines anti-hépatite B, il n'est proposé en prophylaxie post exposition que la vaccination des personnes n'ayant pas de marqueurs du VHB, le plus tôt possible après l'exposition, au mieux le jour de la consultation pour AES.

Si la personne n'est pas vaccinée :
- débuter le même jour la vaccination anti-hépatite B selon un schéma J0, M1, M6 ;
- surveiller la réponse vaccinale (Ac anti-HBs) 1 à 2 mois après la 3e injection vaccinale.

1.11. Décision de prophylaxie concernant le VHC

Il n'existe pas de traitement prophylactique vis-à-vis du risque VHC mais la prise en charge rapide d'une éventuelle infection aiguë post-exposition est recommandée. Un suivi clinico-biologique s'impose donc dès lors qu'un soignant s'est blessé au contact d'un patient VHC+ virémique. Si la victime de l'AES apparaît virémique dans les semaines qui suivent l'accident et qu'un contrôle de cette virémie dans les semaines qui suivent montre une persistance de celle-ci, il y aura indication à la mise en route d'une bithérapie anti-VHC.

1.12. Fièvre de Lassa

Les soignants prenant en charge des patients infectés par un arenavirus (essentiellement Fièvre de Lassa) peuvent se contaminer par voie aérienne mais la contamination se fait principalement lors d'expositions au sang des patients, éventualité fréquente compte tenu du caractère hémorragique de la maladie (voir le chapitre « Filovirus, Arenavirus et Hantavirus »).

1.13. Maladie à virus Ebola

La prise en charge des personnels de santé victime d'AES/AEV au contact des patients souffrant d'une maladie à virus Ebola n'est pas encore aujourd'hui définitivement codifiée (voir le chapitre « Filovirus, Arenavirus et Hantavirus »).

2. Exposition au risque de transmission du VIH par voie sexuelle

Les rapports sexuels non protégés exposent au risque de transmission du VIH mais aussi des virus VHB et VHC (voir le chapitre « Hépatites virales »), du tréponème de la syphilis, de gonocoques, de *Chlamydiae* et d'autres agents d'infection sexuellement transmissible (voir les chapitres « Épidémiologie des IST », « Ulcérations génitales », « Écoulement urétral chez l'homme » et « Écoulement vaginal ». En cas d'exposition sexuelle, il convient de déterminer la nature et l'heure du rapport à risque. La situation comportant le plus de risque est la pénétration anale réceptive non protégée. D'autres facteurs augmentent le risque : infections et lésions génitales, rapport sexuel pendant les règles, saignement au cours des rapports, multiplicité des rapports, forte charge virale VIH du patient source (primo-infection), viol.

2.1. Rationnel du Traitement Post-Exposition (TPE) du VIH et délai de mise en route (voir paragraphe 1.6)

2.2. Choix du TPE pour le VIH (voir paragraphe 1.7)

2.3. Indications du TPE pour le VIH (tableau 7)

Comme pour le TPE des accidents d'exposition au sang, il est indispensable d'évaluer le statut sérologique du patient sexuellement exposé et de vérifier par la biologie qu'il ne présente pas de contre indication au TPE.

La prévalence générale du VIH étant élevée dans un grand nombre de pays tropicaux (Afrique, Caraïbe, Amérique du Sud, Asie...) et la preuve de l'indétectabilité prolongée de la charge n'étant souvent pas assurée chez les pvVIH sous ARV, le TPE y est quasi sytématiquement recommandé, que la personne source soit positive pour

le VIH ou de statut inconnu (tableau 7). Dans ce dernier cas, l'appartenance de la personne source à un groupe à prévalence élevée de VIH renforce l'indication du TPE (note ** du tableau 7).

Une contraception est proposée afin d'éviter une grossesse dans un contexte de risque d'infection par le VIH et de possible toxicité du TPE lors de la fécondation.

Tableau 7. Indications de TPE du VIH après exposition sexuelle

Expositions sexuelles				
	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
Risque et nature de l'exposition	**CV détectable**	**CV indétectable***	**Groupe à prévalence élevée****	**Groupe à prévalence faible**
Rapport anal réceptif	TPE recommandé		TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport anal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation réceptive avec éjaculation	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation réceptive sans éjaculation ou insertive	TPE non recommandé	TPE non recommandé	TPE non recommandé	TPE non recommandé

* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE est instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).
** Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH > 1 %, ou usager de drogue injectable, ou facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement).

2.4. Mesures concernant le autres pathologie à transmission sexuelle

- Dépistage des autres IST : gonococcie, chlamydiose, syphilis avec suivi sérologique.
- Première dose de vaccination contre le VHB chez les patients n'ayant pas de marqueurs biologiques de ce virus.
- Un traitement préventif anti-VHC n'est pas recommandé. Le risque de transmission sexuelle du VHC est extrêmement faible mais favorisé par des rapports micro traumatiques avec contacts sanguins, notamment lors de rapports anaux.

2.5. Surveillance biologique

Elle concerne l'évaluation du statut sérologique de base du patient exposé, de la tolérance aux ARV prescrits et du succès du TPE (tableau 8).

Tableau 8. Examens biologiques de base et de suivi pour un TPE d'AES
(Médecins Sans Frontières. Manuel clinique VIH/TB 2018)

Test	Source	Personne exposée		
	Tests de base	Tests de base	6 semaines	3 mois
VIH	Test VIH rapide*	Test VIH rapide		Test VIH rapide
VHB	AgHBs	AgHBs et Ac anti HBs		
VHC	Ac anti-HépC	Ac anti-HépC		
Syphilis	Ac RPR/TP	RPR/TPHA/FTA		RPR/TPHA/FTA
Tétanos		Ac antitétanique		
Grossesse		Test standard		
Créatinine		Si TDF dans le régime		
Hb		Si AZT dans le régime		
Conseil		Oui	Oui	Oui

La consultation initiale et le suivi pour un accident d'exposition sexuelle sont l'occasion de sensibiliser le patient aux risques d'IST, de proposer l'utilisation de préservatifs et, particulièrement chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) à risque, une prophylaxie pré exposition (PrEP) par ARV. C'est aussi l'occasion d'entreprendre un soutien psychologique et une orientation juridique aux victimes de viol.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Rapport 2017 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Chapitre 14 - Prise en charge des accidents d'exposition au sang et sexuelle chez l'adulte et l'enfant
https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_aes.pdf

Maladie à virus Ebola : recommandations en cas d'accident d'exposition au sang ou au virus - Haut Conseil de la Santé Publique - Décembre 2014
http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=467

Site du Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants : GERES
http://www.geres.org

Manuel clinique VIH/TB pour les soins de santé primaires. MSF 2018
https://samumsf.org/sites/default/files/2019-05/Manuel%20clinique%20MSF%20VIHTB%20pour%20les%20soins%20de%20santé%20primaires-2018-PreIndex.pdf

Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés

La transfusion de sang et de produits dérivés peut exposer le receveur à divers agents infectieux. La transmission transfusionnelle du VIH, en attirant l'attention des usagers et des autorités sur les risques liés au sang, a conduit à une restructuration importante de la transfusion sanguine vers une sécurité renforcée.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a élaboré une stratégie pour la sécurité transfusionnelle spécifiquement dans les pays à faible niveau de ressources et a recommandé de promouvoir des services nationaux de transfusion sanguine basés sur les dons volontaires et bénévoles et de promulguer des législations pour les régir.

Les risques accidentels d'exposition au sang et leur prise en charge sont exposés dans le chapitre « Accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) ».

1. Agents infectieux transmissibles

Ils sont divers : bactéries, parasites, champignons, virus et agents transmissibles non conventionnels (tableau 1).

Le sang ou ses produits dérivés peuvent être contaminés par un agent infectieux présent dans le sang du donneur ou transmis lors des manipulations liées au prélèvement, au conditionnement, au stockage ou au geste transfusionnel lui-même.

Tableau 1. Agents infectieux potentiels et modalités de contamination

Bactéries	
Staphylocoques dorés (essentiellement) et staphylocoques à coagulase négative +++ Streptocoques et entérocoques ++	Peau du donneur (défaut d'antisepsie)
Entérobactéries et *Pseudomonas* +	Souillure de la poche
Yersinia, anaérobies	Bactériémie chez le donneur
Treponema, Borrelia, Listeria	Bactériémie chez le donneur
Protozoaires	
Paludisme, toxoplasmose, leishmanioses, trypanosomose américaine	Infection chez le donneur : parasitémie
Champignons	
Levures (Candida)	Souillure du matériel
Virus	
- Hépatites : VHB, VHC, VHD, VHA, VHE - Virus G et GB-, SEN-V, TTV - Parvovirus B19 - Herpes viridae : CMV, EBV, HSV, VZV, HHV-6, HHV-8 - Rétrovirus lymphotropes : VIH, HTLV-1 et 2 - Adénovirus, rage	Virémie chez le donneur
Prions et autres agents non conventionnels	Personne atteinte ou en incubation : risque possible

VHB : virus de l'hépatite B - VHC : virus de l'hépatite C - VHD : virus de l'hépatite Delta - VHA : virus de l'hépatite A - VHE : virus de l'hépatite E - Virus G : virus de l'hépatite G - Sen-V : virus à ADN, agent de l'hépatite virale - TTV : Transfusion Transmitted Virus - CMV : cytomégalovirus - EBV : Epstein-Barr virus - HSV : Herpes Simplex virus - VZV : varicelle-zona virus - HHV-6 : Herpes virus Humain 6 - HTLV : Human T lymphotropic Virus - VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

2. Infections chez le receveur

2.1. Les infections se manifestant au cours de la transfusion sanguine ou dans les 24 heures consécutives

Il s'agit le plus souvent de bactériémie liés à une contamination par une bactérie pyogène. Ce risque est nettement supérieur à celui des infections virales. On les appelle : infections bactériennes transmises par transfusion (IBTT). Les accidents sont plus fréquents avec des transfusions de plaquettes et leur mortalité est plus élevée (15 à 30 %).

2.1.1. Les signes cliniques comportent en général :

- une fièvre ou hypothermie d'installation rapide, accompagnée de frissons, de malaise, de troubles digestifs, de polypnée… ;
- des signes de choc (marbrures, hypotension) avec un risque de défaillance viscérale.

2.1.2. Diagnostic

Ce tableau de bactériémie est à différencier de l'accident hémolytique grave par incompatibilité immuno-hématologique.

Tout à fait à part, la simple réaction frissons-hyperthermie, plus fréquente et souvent bénigne, doit faire discuter systématiquement une réaction de nature immunologique, mais une étiologie infectieuse peut se résumer à ce tableau et ne peut donc être exclue.

La conduite pratique recommandée est la suivante :

- interrompre la transfusion sanguine ;
- établir une surveillance médicale ;
- pratiquer 2 hémocultures à 1 heure d'intervalle ;
- envoyer la poche ou les poches présumées infectées au laboratoire ;
- effectuer un un contrôle immunologique, si possible, pour une recherche d'agglutinines irrégulières et d'anticorps anti-leuco-plaquettaires.

2.2. Les infections se manifestant plus ou moins à distance de la transfusion sanguine

Le paludisme post-transfusionnel, toujours possible, doit être recherché en urgence en cas de fièvre survenant dans les jours après la transfusion érythrocytaire.

D'autres protozoaires peuvent être transmis, comme *Trypanosoma cruzi*, agent de la maladie de Chagas.

Les complications infectieuses post-transfusionnelles virales peuvent se manifester par des symptômes associant en général une fièvre et d'autres symptômes, différents selon le virus en cause :

- une éruption : parvovirus B19, HHV-6, VIH ;
- un syndrome méningé : VIH, HTLV ;
- des adénopathies périphériques : VIH.

Des anomalies biologiques peuvent être associées : syndrome mononucléosique, cytolyse hépatique : CMV, VHB, VHC, EBV, VHA, VHE, VHG, VIH.

En Afrique, les principaux risques de transmission transfusionnels sont le VIH, le VHB, le VHC et la syphilis. Le risque infectieux transfusionnel en Afrique est lié aux prévalences élevées de ces infections dans la population générale. Malgré l'endémie palustre, le dépistage n'est pas systématique sur les poches de sang.

La transmission par transfusion sanguine de la trypanosomose humaine américaine ou maladie de Chagas, est un risque dans tous les pays endémiques. Le risque dépend de la parasitémie du donneur et du nombre d'unités de sang transfusées. Des dispositions drastiques ont été prises dans la plupart des pays concernés pour réduire l'incidence qui reste difficile à estimer.

3. Prévention des infections post-transfusionnelles

La prévention des infections post-transfusionnelles repose sur la sélection des donneurs, la qualité des prélèvements, de la conservation et du traitement du sang.

3.1. Sélection des donneurs

Bien qu'en baisse, la rémunération des donneurs reste pratiquée dans de nombreux pays (comme aux Etats-Unis) : cette pratique expose à recruter des sujets porteurs d'infections chroniques.

Cette sélection de donneurs est un des problèmes majeurs en matière de sécurité transfusionnelle en Afrique et dans les les pays à ressources limitées. Une grande partie des donneurs sont des donneurs familiaux ou des donneurs rémunérés.

En France comme dans la plupart des pays européens et seulement dans quelques pays du Sud, le don du sang est bénévole (figures 1 et 2). Les donneurs de sang sont médicalement sélectionnés. Cette sélection est effectuée par l'interrogatoire et les examens cliniques et biologiques (tableau 2).

Figure 1. Pourcentage de don du sang volontaire, OMS 2013

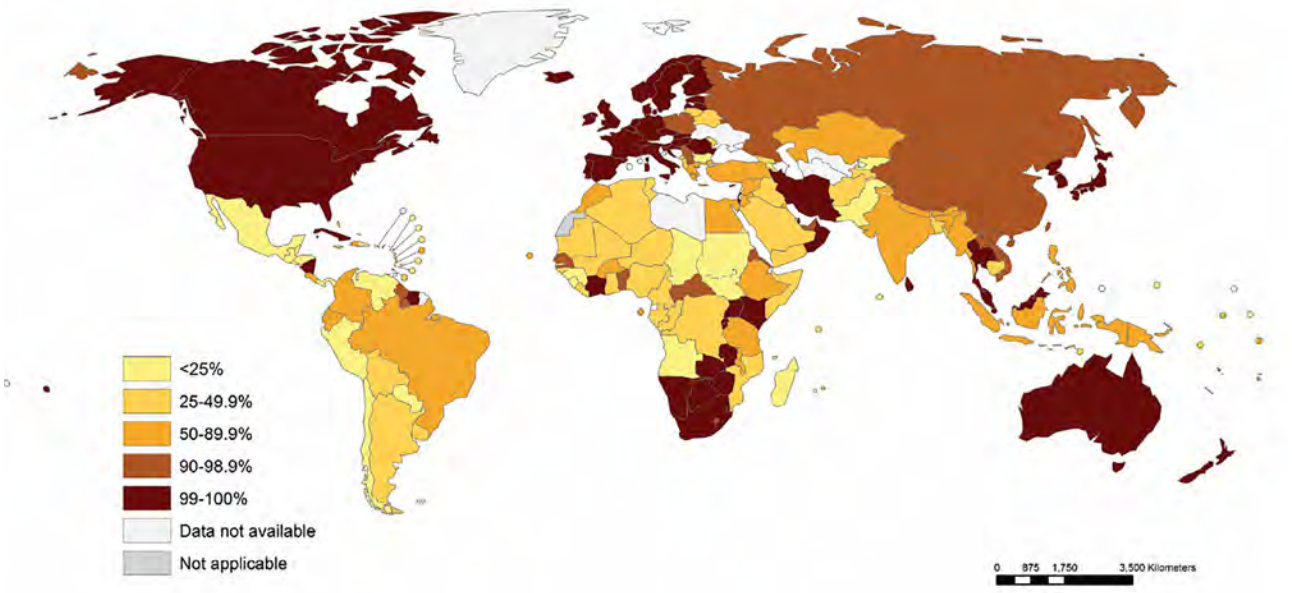


Figure 2. Dons de sang total pour 1000 habitants, OMS 2013

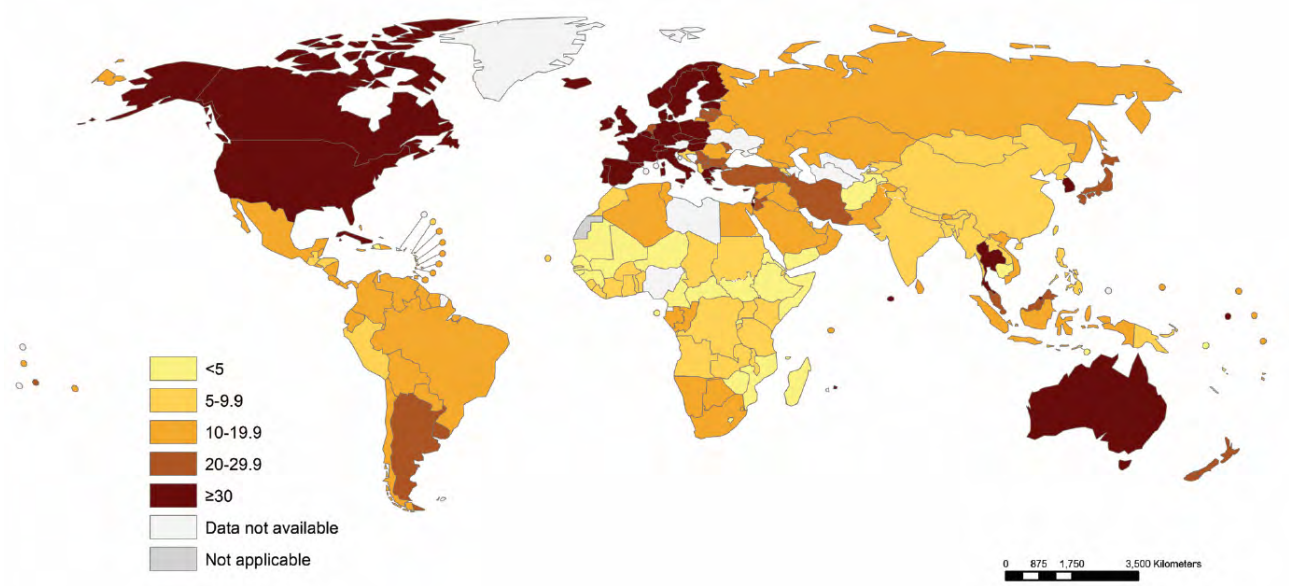


Tableau 2. Nature des examens biologiques réglementaires (en France)
Dépistage de la syphilis
Dosages des transaminases (ALAT)
Dépistage l'Ag HBs et dosage des anticorps anti-HBc
Sérologie VIH
Sérologie VHC
Dépistage génomique viral (DGV) pour le VIH-1 et le VHC
Détection d'anticorps anti-HTLV-1/2

En France, toujours, d'autres examens sont pratiqués sur indications particulières, comme la sérologie CMV si l'on souhaite disposer de sang CMV négatif (recommandé pour les transfusions aux sujets immunodéprimés ou pour les greffes à des receveurs séronégatifs pour le CMV). Concernant la prévention du paludisme transfusionnel, elle repose sur la sélection médicale du donneur et le dépistage. L'interrogatoire des donneurs par les médecins responsables des prélèvements (suivant des critères fixés dans l'arrêté du 12 janvier 2009) permet d'identifier les donneurs à risque : ressortissants de pays d'endémie ou personnes ayant effectué un voyage dans une zone impaludée. L'éviction du don dans les 4 mois qui suivent le retour du pays endémique est complétée, lors du don suivant, par le dépistage sérologique.

Devant le risque potentiel de transmission, des tests de dépistage de la maladie de Chagas, pratiqués chez les donneurs des Antilles-Guyane dès la fin 2006, ont été instaurés en métropole en mai 2007 sur les donneurs revenus de la zone d'endémie (Amérique centrale et du Sud) après la période d'exclusion de quatre mois. Les tests sont de réalisation courante en Amérique de Sud.

En Afrique, l'OMS recommande dans la stratégie de la sécurité transfusionnelle, le dépistage de 4 marqueurs de maladies transmissibles dont un bactérien (la syphilis) et trois viraux (virus des hépatites B et C, virus de l'immunodéficience humaine). Au niveau mondial, ces tests semblent désormais systématiques dans 176 pays/180.

De plus, les dépistages génomiques viraux permettant le diagnostic pendant la fenêtre sérologique ne sont pas réalisés dans la majorité des pays africains, ce qui contribue à accroitre le risque de transmission transfusionnelle pendant cette phase.

3.2. Traitement des produits

3.2.1. Médicaments dérivés du sang

L'albumine, les immunoglobulines, les facteurs anti hémophiliques, le PPSB (facteurs II, VII, X, IX), les colles biologiques sont soumis à des techniques d'inactivation virale efficaces.

Ces médicaments dérivés ne sont pas toujours disponibles dans les pays à ressources limitées. Certains comme les anti hémophiliques, l'albumine, les immunoglobulines sont commandés en cas de nécessité dans les pays développés notamment la France. Cette non disponibilité fait qu'ils ne constituent pas de réels problèmes de transmission transfusionnelle.

3.2.2. Produits labiles

Les concentrés de globules rouges préparés à partir du sang total par centrifugation peuvent être conservés pendant 42 jours à une température fixée légalement entre + 2 et + 6 °C.

La séparation des leucocytes (déleucocytation) des culots érythrocytaires, rendue obligatoire en France depuis 1998, contribue à réduire le risque infectieux viral sans toutefois l'exclure totalement.

Le plasma frais et les produits cellulaires ne peuvent bénéficier des mêmes techniques, même si certains plasmas (« viro-atténués ») sont traités par solvant-détergent inactivant les virus enveloppés.

La « solidarisation » des produits issus d'un même donneur avec mise en quarantaine permettant un 2e contrôle sérologique est une procédure de sécurisation.

La transfusion de sang total se fait encore dans certains pays africains, même si beaucoup de progrès ont été faits dans la constitution de culots globulaires. Les concentrés de globules rouges sont disponibles dans la majorité des pays, à l'inverse du concentré plaquettaire qui n'est disponible que dans quelques-uns.

3.3. Précautions de manipulations et de conditionnement

- Asepsie et utilisation de matériel à usage unique lors des prélèvements (ponction veineuse, ponction médullaire, prélèvement d'organes) – Rappelons qu'en Chine, la réutilisation du matériel de prélèvement a été à l'origine de la contamination massive de donneurs par le virus VIH – Il est nécessaire d'assurer une antisepsie de la peau du donneur par 2 badigeons successifs suivant une procédure précise (voir le chapitre « Antiseptiques et désinfectants »).
- Précautions d'asepsie lors du traitement des produits.
- Respect de la chaîne du froid et des procédures de stockage.
- Respect des délais d'utilisation.
- Les poches doivent être manipulées avec précaution.
- L'installation de la transfusion doit être faite suivant les procédures d'antisepsie et d'asepsie recommandées.

4. Information des patients

La mise en place d'un suivi avec traçabilité des produits délivrés est nécessaire (fiche transfusionnelle, hémovigilance). Une politique d'hémoviglance est en place dans 70 pays/180.

Un prélèvement pré-transfusionnel est conseillé (sérothèque). Le suivi sérologique post-transfusionnel est prescrit par le médecin prescripteur de la transfusion.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Sécurité de la transfusion OMS :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254987/9789241565431-eng.pdf
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability

Infections tropicales et cancers

1. Épidémiologie. Physiopathologie

- Dans les pays à ressources limitées, le cancer représente 5,5 % des causes de décès, soit la 4e cause après les maladies infectieuses et parasitaires (40 %), les maladies circulatoires ou dégénératives (19 %) et la mortalité périnatale (8 %). Les cancers les plus fréquents y sont ceux de l'estomac, de l'œsophage, du poumon, du foie et du col utérin avec des variations en fonction des régions, du sexe et du niveau de vie. Ainsi les cancers du col utérin ont une fréquence élevée en Afrique sub-saharienne, proportionnelle à la pauvreté.
- Selon la base de donnée GLOBACAN 2018, 2,2 millions de cas de cancers dans le monde sont attribuables à une infection soit 13 % de l'ensemble des cancers. Cette proportion est de plus d'un quart dans les pays à ressources limitées et 80 % des cancers viro-induits surviennent dans ces pays.
- Les taux d'incidence des cancers attribuables à une infection sont les plus élevés en Asie du Sud-Est (38/100 000 et en Afrique sub-saharienne (33/100 000).
- Onze micro-organismes sont classés dans le groupe carcinogène 1 par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC/IARC), essentiellement des virus (tableau 1). Les plus importants sont les papillomavirus, les virus des hépatites B et C ainsi qu'*H. pylori*.
- Le mécanisme de la carcinogénèse des micro-organismes fait intervenir l'intégration de leur génome dans les cellules hôtes et le dérèglement des gênes (virus) ou l'inflammation chronique des tissus (parasites, bactéries). Le VIH aggrave indirectement les mécanismes de la carcinogénèse via l'immunodépression qu'il induit.
- L'infection n'est pas suffisante pour induire un cancer : des cofacteurs alimentaires (flatoxines, nitrosamines, sel...), physico-chimiques (tabac, pollution...) ou génétiques sont nécessaires.

Le cancer du foie induit par le VHB et le cancer du col utérin induit par les HPV peuvent être prévenus par la vaccination (voir les chapitres « Hépatites virales », « Infections par les Papillomavirus », et « Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie »).

2. Arguments permettant d'incriminer un micro-organisme dans la survenue d'un cancer

2.1. Arguments épidémiologiques

Aire d'hyperendémicité d'un micro-organisme se superposant avec celle d'un cancer (VHB et cancer du foie).

2.2. Arguments microbiologiques

Relation entre une infestation virale massive et précoce et le cancer : titre élevé d'IgA VCA spécifiques du virus d'Epstein Barr (EBV) et carcinome du rhinopharynx (voir le chapitre « Infections par le CMV et l'EBV ») ; portage de l'antigène HBs augmentant de deux cent fois le risque de cancer du foie, pouvant ou non succéder à une cirrhose post-hépatitique ; présence d' ADN d'HPV au niveau des dysplasies précancéreuses et des cancers induits par ce virus.

2.3. Arguments cellulaires

Prolifération des cellules de culture lors de leur transfection par le génome d'un oncovirus.

2.4. Arguments moléculaires

Présence de génomes viraux intégrés dans l'ADN des cellules cancéreuses (VHB).

3. Virus et cancers

- Les virus incriminés dans la survenue de cancers sont dits oncogènes (tableau 1). Cependant, la prévalence de ces infections virales est supérieure à celle du cancer associé (exemple de l'infection par EBV) (tableau 2). La présence du virus oncogène et son expression ne sont donc pas suffisantes pour entraîner un cancer, la présence d'autres facteurs génétiques ou environnementaux est nécessaire (exemple des flatoxines contaminant les aliments, cofacteurs de cancer du foie induit par le VHB). Le développement du cancer survient en général de nombreuses années après l'infection.
- Les antiviraux n'ont pas d'efficacité sur les cancers viro-induits ; seules les mesures de prévention comme la vaccination sont utilisées (paragraphe 6).
- L'angiosarcome de Kaposi consécutif à l'infection par HHV8 est plus souvent consécutif à une infection par le VIH au stade SIDA, qui induit une immunodépression CD4 marquée, qu'«endémique », sans lien avec le VIH-SIDA, (voir les chapitres « Infections par le CMV et l'EBV », « Infection par HTLV ») pour les cancers induits par ces virus.

Tableau 1. Principaux virus incriminés dans les cancers

Virus	Transmission	Cancer
Hépatite virale B (VHB)	Parentérale, sexuelle, mère-enfant et enfant-enfant	Carcinome hépatocellulaire (photo 1)
Hépatite virale C (VHC)	Parentérale	Carcinome hépatocellulaire, lymhome non Hodgkinien
Epstein-Barr (EBV)	Salivaire (mère enfant et enfant-enfant)	Lymphome de Burkitt (photo 2) Carcinome du rhinopharynx Maladie de Hodgkin Lymphomes
Papillomavirus humain (HPV)	Sexuelle et cutanée	Dysplasie cutanée Cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx et du larynx Cancers anaux et génitaux, surtout utérins (HPV16/18)
Herpès humain type 8 (HHV8)	Salivaire et sexuelle	Sarcome de Kaposi (photo 3) Lymphomes des cavités Syndrome de Castelman
Virus T-lymphotrope humain (HTLV1)	Mère-enfant (lait), parentérale et sexuelle	Leucémies et lymphomes T
Immunodéficience humaine (VIH1 et VIH2)	Parentérale, sexuelle et mère-enfant	Immunodépression favorisant les lymphomes, l'angiosarcome de Kaposi et les cancers tissulaires

Photo 1. Cancer du foie

Photo 2. Tumeur de Burkitt maxillaire
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)

Photo 3. Angiosarcome de Kaposi
(A. Mahé, Hôpital Pasteur, Dermatologie, Colmar)

Tableau 2. EBV et cancers
Famille des *Herpesviridae*
Infecte chroniquement les lymphocytes B et peut les immortaliser
Induit un syndrome mononucléosique par activation de la prolifération des lymphocytes B/T
Entraîne la formation : - d'anticorps hétérophiles de type IgM agglutinant les globules rouges de mouton, à différencier de ceux présents au cours de la maladie sérique et chez des sujets sains (agglutinines de Forssman) ; - d'anticorps spécifiques IgG et IgM mis en évidence par IFI : - EA : anticorps précoces ; - VCA : anticorps anticapside virale ; - EBNA : anticorps antinucléaires.
Responsable : - de la mononucléose infectieuse (cosmopolite) - du lymphome de Burkitt (Afrique) - du carcinome du rhinopharynx (Asie/Afrique)

4. Bactéries et cancers

- *Helicobacter pylori*, bactérie à transmission orale, infectant précocement l'estomac des populations des pays à faible niveau de revenu, est incriminée dans la survenue de gastrites puis de lymphome MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) et d'adénocarcinomes de l'estomac. Il s'agit de la plus fréquente cause de cancer induit par une infection dans le monde, particulièrement en Asie du Sud-Est, sur la Côte Ouest de l'Amérique latine et au Moyen-Orient (voir le chapitre « Infection à Helicobacter pylori »).

- *Campylobacter jejuni* est incriminé dans la survenue de lymphomes digestifs.
- La pullulation bactérienne dans les aliments mal conservés est incriminée dans la transformation de nitrates en nitrites puis en nitrosamine, carcinogène chimique induisant le cancer de l'estomac.
- La formation de nitrosamine au cours des infections urinaires (favorisées par la bilharziose vésicale) est aussi incriminée dans la survenue de cancers de la vessie.
- Au cours de l'ulcère phagédénique (« ulcère tropical »), la cancérisation est fréquente (10 % des cancers en Afrique) après une longue évolution. Elle est probablement plus le fait de l'inflammation chronique que de l'infection bactérienne (fuso-spirilles, BGN, pyogènes, anaérobies...). La localisation aux membres inférieurs est prédominante. L'aspect bourgeonnant et hémorragique et la présence d'adénopathies font suspecter ce carcinome spinocellulaire qui peut envahir l'os sous-jacent et métastaser.

5. Parasites, champignons et cancers

- La bilharziose urinaire est incriminée, par le biais d'une inflammation chronique et des nitrosamines dans la survenue des cancers de la vessie (voir le chapitre « Bilharzioses »).
- Les distomatoses hépato-biliaires dues à *Clonorchis sinensis* et à *Opistorchis* spp., répandues en Asie, favorisent le cancer des voies biliaires (cholangiocarcinome) (voir le chapitre « Distomatoses »).
- Le paludisme chronique serait un cofacteur favorisant, par stimulation polyclonale des lymphocytes B et immunodépression des lymphocytes T, le rôle du virus EBV dans la survenue du lymphome de Burkitt surtout répandu chez les enfants d'Afrique Centrale (voir le chapitre « Paludisme »).
- L'atteinte œsophagienne chronique due à la maladie de Chagas peut aboutir à un cancer (voir le chapitre « Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas »).
- Les lésions cutanées chroniques au cours des chromoblastomycoses peuvent évoluer vers un cancer (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).

6. Prévention

- Vaccination des nourrissons contre l'hépatite virale B (voir le chapitre « Hépatites virales »). Gammaglobulines spécifiques anti HBs et vaccination immédiate des nouveau nés dont la mère est infectée par le VHB.
- Vaccination des adolescentes et adolescents contre l'HPV et dépistage au niveau du col des états précancéreux par la cytologie ou la recherche par PCR de l'ADN des HPV à haut risque de cancer.
- Traitement par antibiotiques des infections de l'estomac par *Helicobacter pylori*.
- Traitement précoce de la bilharziose urinaire et des distomatoses hépato-biliaires par le praziquantel.
- Prévention de la transmission sexuelle des virus et bactéries par les préservatifs (voir le chapitre IST).
- Dépistage des infections virales dans les produits sanguins en banque du sang (VIH, VHB, VHC, HTLV) (voir le chapitre « Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés »).
- Contrôle de l'allaitement maternel (mères infectées par HTLV-1, VIH).
- Traitement précoce de l'infection par le VIH afin d'éviter l'imunossuppression favorisant le développement de sarcome de Kaposi.
- Réduction des cofacteurs alimentaires de la carcinogénèse comme les mycotoxines (surtout l'aflatoxine B1) contaminant les céréales mal conservées.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Cancer. Principaux faits. OMS. 2021 :
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer

Carcinogènes humains : agents biologiques (CIRC/IARC) :
https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100B.pdf

Prévention et prise en charge des infections chez les migrants

1. Introduction

Comme cela est illustré dans le chapitre « Risques infectieux des voyages et des migrations entre pays tropicaux », les risques infectieux sont importants chez les migrants et devraient au mieux être prévenus, ou à défaut être dépistés à un stade asymptomatique ou précocement afin d'être pris en charge rapidement. Cela implique donc de déployer des programmes de santé publique (promotion de la santé et prévention), d'accueil sanitaire et d'accès aux soins universel dans les pays d'origine, de transit et d'arrivée.

2. Aide d'urgence

Lors de déplacements importants de population qui surviennent dans un contexte dégradé, la première étape est d'apporter une aide d'urgence nécessaire à la survie et à la sécurité des personnes. Elle contribue notamment à la prévention des maladies infectieuses et repose sur l'apport d'une solution d'hébergement temporaire ou plus ou moins pérenne, d'eau potable, de produits d'hygiène, d'assainissement (prévention des infections digestives), d'aliments diversifiés dont le lait maternisé pour les nouveaux nés (prévention de l'insécurité alimentaire et de la dénutrition), de couvertures et d'un minimum d'aménagement, de soins médicaux et de soutien psychologique et d'un soutien juridique, administratif, à l'orientation, au transport et si besoin à l'intégration dans le pays d'accueil ou à la réintégration dans la pays d'origine. La prévention des maladies infectieuses passe aussi par la distribution de moustiquaires dans les pays concernés par les maladies à transmission vectorielle, la protection des femmes et des hommes de la vulnérabilité sexuelle par une mise en sécurité et à défaut l'accès aux outils de réduction du risque d'acquisition du VIH, d'une IST ou d'une grossesse non désirée (préservatif, contraception, etc.), la détection précoce, l'isolement et le traitement des personnes atteintes de pathologies contagieuses.

3. Accès aux soins

L'accès aux soins préventifs et curatifs et au dépistage des maladies infectieuses est un préalable indispensable au contrôle et à la prévention des maladies infectieuses parmi les personnes en migration ou issues de l'immigration. Il est un élément central des droits de l'homme et devrait donc être assuré à tous. Il repose soit sur le développement d'une offre de prévention et de soins gratuite soit sur l'ambition d'une couverture maladie universelle pour les populations migrantes. Pour l'OMS, la couverture maladie universelle peut être définie comme l'accès par toute personne aux services de santé dont elle a besoin, à l'endroit et au moment où elle en a besoin, sans barrière financière.

L'accès aux soins nécessite une politique volontariste et inclusive des pays d'accueil et une coordination de l'ensemble des acteurs qui doivent être pleinement mobilisés par l'accueil sanitaire des populations migrantes. Les acteurs doivent en particulier être sensibilisés à la fréquente extrême pauvreté des populations déplacées avec des priorités de l'ordre de la survie et donc à l'impossibilité d'assumer une charge financière pour des soins. L'accès aux soins des enfants et des femmes enceintes est une priorité absolue qui devrait être inconditionnelle. Un meilleur état de santé des populations migrantes repose aussi sur un renforcement et un développement des systèmes de santé et des programmes d'accès aux soins universels dans les pays d'origine.

Au-delà de l'assistance dans l'accès aux soins, une attention particulière doit être portée aux questions de genre et culturelles dans le soin. Une attention particulière sera portée à la santé des femmes en proposant notamment une offre en santé sexuelle et reproductive, aux personnes LGBTQI+ (lesbiennes, gays, bisexuelles, trans, queers, intersexes + autres variantes de genre ou d'activité sexuelle), aux personnes souffrant de troubles psychiques pouvant interagir avec leur parcours de soins et de formalités administratives et aux personnes rencontrant des difficultés d'adaptation en lien avec des différences culturelles spécifiques. Le recours à une

médiation en santé ou culturelle et à un interprétariat professionnel en santé devrait être la norme et nécessite donc d'être anticipé et institutionnalisé sous forme de postes dédiés à ces situations dans les pays faisant face à un flux migratoire significatif.

Enfin, une attention particulière doit être portée au regroupement de l'ensemble des activités d'accueil sanitaire, social et juridique des personnes migrantes, idéalement dans une unité de lieu et au sein d'un parcours cohérent et simplifié.

4. Dépistage des maladies infectieuses et « bilan de santé migrant »

Les maladies infectieuses sont fréquentes chez les personnes migrantes. Elles sont parfois asymptomatiques et contagieuses et peuvent être à l'origine d'une transmission communautaire.

L'organisation d'une offre de dépistage systématique à l'arrivée sous forme d'un bilan de santé est souhaitable dès que possible. Elle sera adaptée au contexte et aux moyens disponibles. Seront au minimum réalisés un examen clinique complet et un dépistage de la tuberculose maladie (par radio pulmonaire ou à défaut par interrogatoire et examen clinique). Les tests rapides d'orientation diagnostics, plus simples et moins couteux que les sérologies, pourront être proposés pour le dépistage du VIH et de l'hépatite B. Quand les moyens sont réunis, qu'une couverture maladie le permet ou qu'un parcours de soins peut être organisé, un bilan de santé plus exhaustif pourra être envisagé (tableau 1). Un préalable à la réalisation de ce bilan est l'information des personnes migrantes et le recueil de leur consentement éclairé, ce qui présuppose qu'il soit réalisé dans un cadre non contraint et donc après l'arrivée plus qu'avant le départ et de manière indépendante des procédures administratives et du contrôle sanitaire. Cependant, l'organisation de l'accès à ces bilans est insuffisante et un travail important est à mener pour le rendre effectif dans tous les pays de destination des migrations. Tout soignant doit donc structurer son réseau pour assurer l'accès à ce bilan de la manière la plus complète possible pour les migrants primo-arrivants.

4.1. Interrogatoire

La consultation commence par un interrogatoire détaillé abordant à la fois les conditions de vie et de migration, les éventuels contages (contact avec un patient souffrant de tuberculose, de méningite ou d'une autre maladie contagieuse), les expositions à risques, les facteurs de vulnérabilités à certaines maladies comme les IST et la recherche de symptômes qui n'auraient pas été verbalisés spontanément. Des questions sont systématiquement posées à la recherche de troubles du sommeil, d'une anxiété ou d'une humeur triste. Le risque suicidaire ne doit pas être négligé. Une question simple sur les antécédents de violences physiques ou sexuelles est posée aux femmes comme aux hommes. Si des violences sont rapportées, un temps suffisant d'écoute est consacré au patient, complété par un suivi et un accompagnement. Chez les femmes et les hommes originaires des pays concernés, on recherchera systématiquement un antécédent de mutilation génitale féminine (notamment pour les migrants venant du Mali, de la Guinée, d'Égypte et du Soudan), de circoncision et leurs complications éventuelles.

4.2. Examen clinique systématique

Un examen clinique complet avec prise de tension artérielle sera réalisé à la recherche de symptômes évocateurs des pathologies fréquentes. Un examen de l'état dentaire est systématiquement réalisé. Outre la recherche d'hématurie évoquant une bilharziose, les bandelettes permettent de dépister une protéinurie pouvant être liée à une glomérulopathie et une hyperglycémie sur le sang capillaire des personnes âgées de plus de 45 ans.

4.3. Examens complémentaires

Un dépistage de la tuberculose maladie par radio pulmonaire est prescrite aux migrants originaires de pays où le taux d'incidence est élevé ou dont les conditions de migration ou de vie dans le pays de destination ont été mauvaise, ce qui revient à dépister une grande majorité des migrants. Un dépistage d'une infection tuberculeuse latente par intra-dermo réaction (IDR) ou test de libération de l'interféron gamma (IGRA) est également proposé en vue d'un traitement d'éradication s'il se révèle positif.

4.3.1. Bilan biologique de base

Une prise de sang est prescrite et comprend systématiquement certains examens : NFS à la recherche notamment d'une hyperéosinophilie (helminthoses) ou d'une anémie (drépanocytose, carence martiale, ankylostomose…), transaminases (hépatites et stéato-hépatites), créatinine (insuffisance rénale) et sérologies VIH, de l'hépatite B et de hépatite C. Un test de grossesse est également proposé au moindre doute. Une dénutrition sera recherchée.

4.3.2. Bilan biologique complémentaire

D'autres examens sont discutés en fonction du contexte et du pays d'origine. La réalisation d'une sérologie de la bilharziose (schistosomose) est proposée de manière large aux personnes originaires d'Afrique subsaharienne. Une recherche complémentaire des parasitoses digestives et urinaires est réalisée quand le consultant peut s'y astreindre : 3 examens parasitologiques des selles et recueil des urines de 24 h. Une approche plus simple (difficulté d'avoir des selles et des urines de 24h) et satisfaisante repose sur la proposition d'un traitement systématique actif sur les helminthes incluant les anguillules et éventuellement les Giardia (ivermectine 200 µg/kg dose unique + albendazole chez l'adulte de 400 mg 3 jours de suite +/- métronidazole ou dérivés retard de nitro-imidazolé) (voir le chapitre « Antiparasitaires »). Un dépistage de la maladie de Chagas par sérologie est prescrit pour les migrants originaires des pays à risque (Bolivie, Nord de l'Argentine et zones rurales du Brésil en particulier), en particulier pour les femmes en âge de procréer. Un dépistage des autres IST (syphilis, *Chlamydiae trachomatis*, gonocoque) est proposé de manière large chez les personnes à risque. Un dépistage des cancers du col de l'utérus, du sein et du colon est proposé dans ou en dehors du cadre des programmes nationaux de dépistage. Certains spécialistes de la drépanocytose proposent la réalisation systématique d'une électrophorèse de l'hémoglobine chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, du sous-continent indien et des Antilles, en vue d'identifier les porteurs hétérozygotes afin de leur proposer une sensibilisation au risque potentiel pour un enfant à naitre si les deux parents sont porteurs. Le bilan de santé est l'occasion de proposer la réalisation de sérologies pré (hépatite B et varicelle) ou post vaccinales (hépatite B et tétanos) (tableau 1). Certains pédiatres proposent de compléter ce bilan chez l'enfant avec un dosage de la ferritine et une plombémie.

4.3.3. Information et prévention

Au-delà du bilan de santé, cette consultation de médecine préventive devra être l'occasion d'informer l'usager sur ses droits, sur les outils de prévention disponibles notamment dans un contexte de vulnérabilité sexuelle (préservatif masculin et féminin), sur les différents moyens de contraception, sur la prophylaxie pré-exposition du VIH médicamenteuse -PrEP- qui peut être indiquée chez ceux qui sont le plus exposés, sur la prophylaxie post exposition -PPE-), sur les aides en contexte d'insécurité alimentaire et sur le rattrapage vaccinal.

Tableau 1. Bilan de santé systématique recommandé en fonction du pays d'origine chez une personne migrante asymptomatique

	Afrique subsaharienne (dont Mayotte)	Afrique du Nord	Asie centrale et du Sud-Est	Amérique latine	Caraïbes
Interrogatoire détaillé	X	X	X	X	X
Recherche d'ATCD* de violences	X	X	X	X	X
Recherche de situations de vulnérabilité sexuelle	X	X	X	X	X
Recherche de troubles du sommeil et d'un syndrome anxio-dépressif	X	X	X	X	X
Examen clinique complet avec prise de TA	X	X	X	X	X

Tableau 1. Bilan de santé systématique recommandé en fonction du pays d'origine chez une personne migrante asymptomatique					
Bandelette urinaire	X				
Dextro ou glycémie à jeun ou hémoglobine glyquée	Si ≥ 45 ans				
Cliché thoracique	X	X	X	X	Haïti/Rép. dominicaine
Intradermoréaction à la tuberculine ou IGRA*	X	X	X	X	Haïti/Rép. dominicaine
NFS, créatinine, ASAT, ALAT	X	X	X	X	X
Sérologies VIH, VHB (Ag HBs, Ac anti HBs, Ac antiHBc) et VHC	X	X	X	X	X
Sérologie syphilis	± si FdR*	± si FdR*	± si FdR*	± si FdR*	± si FdR*
PCR Chlamydiae/ gonocoque urinaire ou auto prélèvement vaginal	±	±	±	±	±
Sérologie bilharziose	X		± si FdR*^		
Examen parasitologique des selles ou traitement antiparasitaire systématique (voir texte)	±		±	±	
Examen parasitologique des urines de 24h	±				
Sérologie de la maladie de Chagas				X si FdR*§	
Electrophorèse de l'hémoglobine	±		±		±
Anticorps antitétaniques ± anticorps anti HBs 1 mois après un rappel dTPca ± VHB si indiqués	X	X	X	X	X
Sérologie varicelle	±				
Programmes nationaux de dépistage selon les recommandations nationales (frottis du col, mammographie, recherche de sang dans les selles)	X	X	X	X	X

*ATCD : antécédent ; FdR : facteur de risque ; IGRA : test de détection de la sécrétion in vitro de l'interféron gamma spécifique de *Mycobacterium tuberculosis* ; ¤ : chez tous les migrants originaires de zones de forte endémie pour l'OMS; § : originaire de zones rurales pauvres avec habitat précaire (Bolivie surtout) ; ^ : principalement originaire de la vallée du Mékong et zones rurales du sud-est de la Chine (risque faible)

5. Rattrapage vaccinal

Le statut vaccinal des personnes migrantes est souvent incomplet et les calendriers vaccinaux peuvent différer entre les pays de départ et ceux d'arrivée.

5.1. Rattrapage vaccinal en cas de statut vaccinal connu mais incomplet

Dans les rares cas où le statut vaccinal est connu (carnet de vaccination du pays d'origine disponible), la stratégie de rattrapage vaccinal proposée dans le calendrier vaccinal français doit être appliquée (tableau 2), en respectant les règles de base du rattrapage : toutes les doses de vaccins reçues comptent indépendamment du délai écoulé depuis la dernière dose reçue si les intervalles minimaux entre les doses ont été respectés et aucune association vaccinale n'est déconseillée en dehors de la co-administration des vaccins vivant viraux (voir le chapitre « Vaccinations...»).

Tableau 2. Calendrier de rattrapage vaccinal français pour les personnes jamais vaccinées

Âge des personnes jamais vaccinées Vaccins contre	Personnes concernées	Schémas de vaccination	Rappel suivant	Nombre total de cas
1 - 5 ans				
Diphtérie (D), Tétanos (T), Polio (P), Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	6-7 ans (ou ≥ 2 ans après le premier rappel)	4
Haemophilus influenzae b (Hib)	Tous			1
Hépatite B	Tous	0, 1 ou 2 mois, 6 mois		3
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous			1
Pneumocoque (vaccin conjugué)	Enfants âgés de 12 à 23 mois	0, 2 mois (intervalle d'au moins 2 mois entre les doses)		2
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Tous	0, 1 mois		2
6 - 10 ans				
Diphtérie (D), Tétanos (T), Polio (P), Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	11-13 ans (ou ≥ 2 ans après le premier rappel)	4
Hépatite B	Tous	0, 1 ou 2 mois, 6 mois		3
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous			1

Tableau 2. Calendrier de rattrapage vaccinal français pour les personnes jamais vaccinées				
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Tous	0, 1 mois		2
11 - 15 ans				
Diphtérie (D), Tétanos (T), Poliomyélite, Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	À 25 ans : dTcaP	4
Hépatite B	Tous	0, 1 ou 2 mois, 6 mois 0, 6 mois[1]		2 ou 3
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous			1
Papillomavirus (HPV)	Toute jeune fille de 11 à 14 ans révolus	0, 6 mois / 0, 1, 6 mois / 0, 2, 6 mois selon âge et vaccin utilisé		2 ou 3
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Tous	0, 1 mois		2
≥ 16 ans				
Diphtérie (D), Tétanos (T), Poliomyélite (P)[2] 1re dose avec ca[3]	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	À 25 ans : dTcaP ou dTP si dernier ca < 5 ans	4
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous jusqu'à l'âge de 24 ans révolus			1
Papillomavirus (HPV)	Jeunes femmes de 15 à 19 ans révolus	0, 1 ou 2 mois, 6 mois selon âge et vaccin utilisé		3
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Tous nés depuis 1980	0, 1 mois		2
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)[4]	Femmes nées avant 1980 en âge de procréer			1

1 : Utiliser Engerix® B20 en respectant un intervalle de 6 mois et en l'absence de risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite B dans les 6 mois qui séparent les 2 injections.
2 : dTP : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).
3 : dTcaP : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).
4 : Dans le rattrapage de la vaccination contre la rubéole pour les femmes en âge de procréer.

5.2. Rattrapage vaccinal en cas de statut vaccinal inconnu

Le rattrapage vaccinal chez les personnes dont le statut vaccinal est inconnu doit, le plus souvent, être mis en œuvre en l'absence de preuves vaccinales. Plusieurs approches sont acceptables (tableau 3). Pour le tétanos, la plus simple consiste à faire un rappel unique dTPCa/DTPCa (selon l'âge). Les rappels suivants sont ensuite réa-

lisés selon le calendrier vaccinal en fonction de l'âge. Cette approche est acceptable car des données d'études interventionnelles ont montré que pour la majorité des migrants ce rappel unique est suffisant pour obtenir une réponse anamnestique contre le tétanos. Une autre approche consiste à reprendre une primo-vaccination complète ce qui revient, pour le tétanos, à effectuer une première dose de dTPCa/DTPCa puis deux rappels dTP/DTPCa à M2 et M8. Bien qu'elle implique des doses excédentaires, sa tolérance est satisfaisante, les risques de réactions hyper immunes se limitant le plus souvent à des œdèmes étendus du bras qui régressent sans séquelles. La réaction d'Arthus est rare et le plus souvent d'évolution favorable. Cette stratégie permet, en outre, de s'assurer d'une immunisation complète. La dernière approche consiste à utiliser des sérologies pré ou post vaccinales. Le dosage des anticorps antitétaniques pré vaccinaux permet d'identifier les personnes déjà immunes (taux > 1 UI/ml). Ces dernières relèvent le plus souvent d'un rappel unique, sauf quand elles se souviennent d'avoir été vaccinées dans les 5 dernières années : dans ce cas aucune injection n'est réalisée. Si le taux est faible, il n'est pas possible de différencier les personnes correctement primo-vaccinées ayant perdu leur immunité (probablement majoritaires) et celles n'ayant jamais été vaccinées. Un dosage de ces même anticorps un mois après un rappel permet un diagnostic immunologique plus précis. Si le taux d'anticorps est > 1 UI/ml, on peut conclure à une réponse anamnestique et à l'absence de besoin de rappels supplémentaires. S'il est < 0,1 UI/ml, une primo-vaccination complète est recommandée. Entre ces deux taux, une seconde dose est probablement suffisante.

En ce qui concerne les autres vaccins, on effectuera 2 doses de ROR (vaccin rougeole, oreillons, rubéole) à un mois d'intervalle jusqu'à l'âge de 40 ans et chez les femmes en âge de procréer. En l'absence de signe clinique évocateur d'une immunodépression, on n'attendra pas le résultat de la sérologie VIH et du bilan de santé pour vacciner. S'ils ne sont pas administrés le même jour, l'usage veut de respecter un délai de 4 semaines entre l'administration de deux vaccins vivants (rougeole et varicelle par exemple). En pratique cette habitude ne repose pas sur des données très solides et un délai plus court est acceptable. Pour les autres vaccins, ils peuvent être réalisés le même jour ou à n'importe quel intervalle. La prévalence élevée de l'hépatite B chez les enfants et adultes migrants justifie la réalisation d'une sérologie préalable à la vaccination pour ne pas méconnaitre une infection chronique par le VHB ou une immunité acquise rendant la vaccination inutile. Un rattrapage du vaccin contre les méningocoques ACYW135, souvent non proposé dans les pays d'origine, est souhaitable jusqu'à l'âge de 24 ans inclus. Il en est de même pour le vaccin HPV chez les jeunes femmes et les jeunes hommes jusqu'à 19 ans et les jeunes hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) jusqu'à 26 ans. La vaccination varicelle devra être envisagée chez les jeunes adultes en l'absence de notion de varicelle dans l'enfance (situation fréquente en zone tropicale), le plus souvent après réalisation d'une sérologie qui confirmera l'absence d'immunité acquise. La vaccination contre l'hépatite A, non remboursée sauf situations particulières (pathologie hépatique chronique), est également souhaitable chez les enfants et adultes migrants non immuns (situation rare car l'infection est courante en zone tropicale et se contracte tôt dans l'enfance). Le vaccin BCG sera proposé jusqu'à l'âge de 15 ans si le dépistage de l'infection tuberculeuse latente est négatif. Pour les tout petits, les vaccinations contre l'*Haemophilus influenzae B* (combiné) et le pneumocoque seront également envisagées.

Aucune donnée de tolérance connue ne justifie de se limiter à l'administration de deux vaccins à l'occasion d'une consultation. On tiendra cependant compte de l'acceptabilité du patient dans le nombre de vaccins que l'on décide de réaliser (pas plus de 4 injections en général).

Tableau 3. Approches possibles de rattrapage vaccinal chez les personnes migrantes adultes dont le statut vaccinal est inconnu, par vaccin

Vaccin	Indication et approches possibles de rattrapage	Modalités de poursuite du rattrapage	Commentaires
Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche (dTPca)	Revaccination complète : dTPca, dTP M2, dTP M8. Puis reprendre le calendrier vaccinal français		La revaccination d'une personne déjà immune est le plus souvent bien tolérée
	Administrer une dose dTPca. Dosage un mois plus tard des anticorps antitétaniques	- Si Ac <0,1 UI/ml : dTP M2 et M8 - Si Ac [0,1-1[: dTP M6 - Si Ac ≥ 1 : STOP	Puis reprendre le calendrier vaccinal français
	Administrer une dose unique dTPca	Reprise du calendrier vaccinal français	La majorité des personnes migrantes ont été correctement primo vaccinées dans l'enfance
	Dosage des Ac antitétaniques en pré vaccinal et administrer le même jour de dTPca	- Si Ac ≥ 1 : STOP - Si Ac<1 : dTP M2, dTP M8.	Puis reprendre le calendrier vaccinal français
Hépatite B (Hep B)	Sérologie pré vaccinale systématique	Vaccin Hep B (M0, M1, M6) des personnes non immunes (Ac anti HBs ≤ 10 UI/l) et à risque	Schéma accéléré possible si risque immédiat (J0, J7, J28, A1)
	Administrer une dose Hep B Dosage un mois plus tard des anticorps antiHBs	- Si Ac anti HBs ≥ 100 UI/L : STOP - Si Ac anti HBs < 10 UI/L : Hep B M1, M6	
Rougeole, Oreillon, Rubéole (ROR)	Administrer une dose ROR si âgé de moins de 40 ans	Rappel à 1 mois	Sans attendre dépistage du VIH préalable sauf symptômes évocateurs
Varicelle	En l'absence d'ATCD clinique (montrer une photo d'éruption vésiculaire), faire une sérologie varicelle si âgé de 12 à 40 ans	Vaccination des personnes séronégatives âgées de 12 à 40 ans	
Méningite ACYW (Men ACYW)	Administrer une dose Men ACYW si âgé < 25 ans		
Papillomavirus (HPV)	Jeunes femmes jusqu'à 19 ans et jeunes HSH jusqu'à l'âge de 26 ans		

6. Prise en charge des infections chez les migrants

Les orientations diagnostiques en fonction du tableau syndromique et de l'origine géographique pourront être établis à l'aide des chapitres dédiés à chaque pathologie (voir le chapitre « Pathologie géographique (dont COM) »).

La prise en charge des infections chez les personnes migrantes n'est pas spécifique. Elle repose sur la même approche thérapeutique qu'en population générale telle que détaillée dans chacun des chapitres maladies de cet ouvrage. Les traitements courts ou "minute" sont privilégiés afin de favoriser l'observance et de limiter les effets secondaires (voir le chapitre « Traitements courts ou "minute" »). Une attention sera portée à l'accès aux traitements, aux conditions sociales pouvant interagir avec la bonne conduite du traitement ou du parcours de soins et aux éventuels enjeux culturels qui nécessiteraient d'être approfondi avec un médiateur et pris en compte dans la prise en charge proposée.

7. Conclusion

Les populations migrantes sont à risque augmenté d'exposition ou de portage de maladies infectieuses et devraient bénéficier d'un accès aux soins inconditionnel dans le pays d'arrivée, un accueil sanitaire comprenant idéalement un bilan de santé complet clinique et paraclinique et la mise en œuvre d'un rattrapage vaccinal adapté. Quand elles sont symptomatiques, les personnes migrantes seront prises en soins comme tout patient en s'assurant de l'absence de barrière financière ou culturelle.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

https://www.unhcr.org/fr/sante-publique-4aae621e37c.html

https://www.who.int/fr/health-topics/universal-health-coverage#tab=tab_1

https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-issues-migrant-screening-and-vaccination-guidance

https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867210/fr/rattrapage-vaccinal-en-situation-de-statut-vaccinal-incomplet-inconnu-ou-incompletement-connu-en-population-generale-et-chez-les-migrants-primo-arrivants

https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503

https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676

Index

Les mots indexés ci-dessous renvoient aux numéros de chapitre (et non à des pages).
Les chapitres principaux sont indiqués en gras.

Abcès 41, 58, 84, 85, 114, 123, 32
Abcès amibien du foie 41, 102, 23, 32
Abcès apical 35
Abcès cérébral 113, 123
Abcès « froid » sous-cutané 58
Acantamœba (infection à) **55**, 54
Acarien 81, 103
Accident d'exposition sexuelle et au sang (AES) 48, 87, 88, 89, 109, 100, 125, **126**
Actinomycétome **115**
Actinomycose 33, 34, 35, 37, **86**, 54
Adénopathie **34**, 48, 76, 77, 83, 84, 92, 97, 106, 108, 109, 114, 35, 61, 87, 113
Adénovirus (infections à) 55, 127, 36
Adhérence péritonéale 61, 49, 42
Aedes 7, 97
Aeromonas (infection à) 39, 58
Aflatoxine 89, 128
Allaitement 87, 88
Alvéolite 35
Amibe libre (voir Acantamoeba)
Amoebome 102
Amoebose intestinale 39, **101**, 23, 54, 58
Amoebose tissulaire 37, 38, 50, **102**, 32
Anémie 60, 100, 110, 31, 101, 129
Anémie hémolytique 89, 94, 121
Angine **36**, 94, 65, 26
Angiocholite 41, 43, 112, 101
Angiomatose bacillaire 83
Angiostrongylose **111**, 40
Anguillulose (voir Strongyloïdose)
Ankylostomose **39**, 101, 111
Anophèle 7, 100
Anthrax 58
Anthropologie **10**
Antibiogramme 24, 22
Antibioprophylaxie (voir Chimioprophylaxie)
Antibiotique 16, **22**, 24, 25
Antifongique **20**, 25, 16
Anti-infectieux essentiel **16**
Antipaludique 19, 100, 25, 16
Antiparasitaire **19**, 25, 16
Antirétroviral 89, 87, **18**, 25, 16
Antiseptique **21**
Antituberculeux **17**, 25, 61, 87, 16
Antiviral **16**
Appendicite aiguë 41
Araignée 57
Arbovirose **97**, 6, 54, 7
Arénavirus (infection à) **98**, 97, 31
Arthrite 46, **59**, 97, 80, 106
Arthropode 7
Ascaridiose **101**, 39, 43
Ascite 49, 61, 89, **42**
Asepsie 21
Aspergillose **37**, 54, 124
Asplénie 121
Avortement 78, 80, 82
Bactériémie 30
Bactérie (classification) **11**
Bancroftose (voir Filariose lymphatique)
Bartonelloses **83**
Basidiobolomycose **114**
BCG 27, 61
Béjel 35, **64**
Bilharziose 4, 8, 23, 44, 49, 101, **107**, 128, 6, 129, 54, 58
Biosécurité (laboratoire) 31
Blastomycose **114**
Borréliose **80**, 32, 54, 7
Botulisme 39, **40**
Bronchiolite 37, 69, **91**
Bronchite **91**
Bronchopneumonie **37**
Broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) 37
Brucellose 59, 32, **78**, 4,40, 54
Bunyaviridæ (infections à) 97
Bubon 76, 61, 48
Bulin 107
Burkitt (tumeur de) **94**, 128, 36
Cachexie 32, 87, 108
Calendrier vaccinal 27
Campylobactériose **39**
Cancer 87, 88, 73, 94, 89, 96, 107, 112, 114, **128**
Cancrum oris (voir Noma)
Candidose **58**, 87, 122, 123, 124, 35
Carate **64**
Carcinome du rhinopharynx **94**, 128, 36
Carcinome hépatocellulaire (CHC) **89**, 128
Carie dentaire 35
Cas 9, 31
Cathéter 125
Cécité 55
Cécité des rivières (voir Onchocercose)
Cellulite 58, 35, 85, 86
Cénurose **111**
Cervicite 47, 23
Cestodose 111, 101

Champignon (classification) **14**
Chancre mou **48**, 34
Chancre syphilitique 48, 34
Charbon 35, 34, 37, **77**, 40, 4, 26
Charge virale 87, 89
Chat 113, 83, 56, 111
Chéilite 35
Chien 99, 106, 110, 101, 4, 111, 56
Chikungunya virus (infection à) **97**
Chimioprophylaxie **26**, 100, 126, 52, 87, 76, 44, 75
Chlamydiose 42, 45, 49, 55, 119, **46**, 129, 54
Choc septique **30**
Cholangiocarcinome 112, 128
Cholécystite aiguë 41, 43
Choléra 39, 40, **75**, 27, 6
Chorée 65
Choriorétinite 55, 106
Chromomycose **97**, 8
Chylurie 106
Ciguatera (voir Ichtyosarcotoxisme)
Cirrhose 89
Clonorchiose **112**, 128, 23
Clostridioides difficile (colite pseudomembraneuse) **39**
Clostridium perfringens (infection à) 39, 40, 58
Coccidioïdomycose **114**
Colite 39, 101
Communautaire (infection) 2
Complexe pathogène tropical **3**
Condylome 87, 96
Cône (envenimation) 57
Conidiobolomycose **114**
Conjonctivite 46, **55**, 79, 81, 90, 97, 105
Contagiosité 1
Contrôle 1
Coproculture 15, 39
Coqueluche 37, **69**, 27, 26
Coronavirus (infection à) **91**, 27
Corona Virus Disease-19 (COVID-19) **91**
Corps de Councilman 97
Corps de Donovan 48
Corp étranger 36
Coxiellose **82**, 37, 32
Coxsackie (infection à) 90
Crimée-Congo (fièvre) **97**, 31
Croup 68
Cryoglobulinémie 89, 94
Cryptococcose 53, 87, **114**, 54
Cryptosporidiose 39, 40, 87, **101**
Culex 7, 106, 97
Cyclosporose **101**
Cysticercose 4, **111**, 8
Cystite 44, 122, 107, 23
Cytomégalovirose 60, 87, 89, **94**, 119, 117, 127, 32, 54
Définition de cas 1, 3
Deltavirus, VHD (infection à) **89**, 123, 127
Dengue 6, 28, 7, **97**, 27, 31, 8, 7, 54
Dermatite cercarienne 107
Dermatophytie 58, 116
Dermite séborrhéique 87
Dermo-hypodermite infectieuse 58
Désinfection **21**
Desmontite 35
Détresse respiratoire aiguë (SDRA) 37, 91, 76, 77
Diabète **122**, 114, 58
Diarrhée **39**, 40, 70, 71, 74, 75, 87, 101, 90, 107, 111, 112
Dicrocœliose **112**
Diphtérie 51, **68**, 27, 26
Distomatose 37, 39, 43, **112**, 128, 23
Distomatose intestinale 39, 23, **112**
Diverticulite sigmoïdienne 41
Donovanose **48**
Douleurs abdominales **41**, 102, 49, 42, 43
Dracunculose **106**, 8, 5
Drépanocytose (voir Hémoglobinopathie)
Drogue (voir Usager de drogue)
Dysenterie 74, 101
Ebola (infection à) 31, **98**, 4, 54
Echinococcose **111**, 54
ECHO virus (infection à) 90
Ecoulement urétral **46**, 45
Ecoulement vaginal **47**, 45
Ecrouelle 34, 61
Ecthyma 58
Ectoparasitose 103
Éléphantiasis 106, 58
Elimination 8
Embryofœtopathie 94, 113, 117
Emergomycose **114**
Empyème 38, 53
Encéphalite **54**, 70, 87, 90, 91, 95, 97, 99, 108, 112, 4
Encéphalite japonaise 54, **97**, 6, 27
Endémie 1
Endocardite **52**, 65, 82, 83, 123, 26, 32
Endométrite 49, 118
Endophtalmie 55
Entérovirose **90**, 54
Entomophtoromycose **114**
Entropion-trichiasis 55
Envenimation **57**, 8
Eosinophilie (voir Hyperéosinophilie)

Epidémie 1, 9
Epidémiologie **1**, 3, 9
Epididymite 44
Epiglottite 37
Epstein Barr Virus, EBV (infection par) 89, **94**, 60, 127, 54
Eradication 1, 8
Éruption **29**
Erysipèle 58
Érythème noueux 28, 29, 62, 61, 65
Erythrasma 58
Escarre 58, 77, 81
Ethmoïdite 36, 114
Examen bactériologique des selles 15, 39
Examen cytobactériologique des crachats (ECBC)15, 37
Examen cytobactériologique des urines (ECBU) 15, 44
Examen cytobactériologique du liquide céphalorachidien LCR (liquide cérébro-spinal LCS) 15, 53, 54, 108, 114, 111, 97, 79, 90
Examen parasitologique des selle 15, 39, 101, 102, 129
Examen parasitologique des urines 15, 107, 129
Exanthème 29
Exposition au sang **126**, 127, 89, 87
Exposition sexuelle **45**, 48, 46, 47, 87, 89, 97, 126
Fasciite nécrosante 58
Fasciolose **112**, 40, 23
Favus **116**
Femme enceinte (voir Grossesse)
Fibrose hépatique 89, 107, 112
Fiessinger-Leroy-Reiter (syndrome de) 46
Fièvre aiguë **28**
Fièvre à tique africaine **81**
Fièvre bilieuse hémoglobinurique 100
Fièvre boutonneuse **81**, 7, 29
Fièvre de la forêt de Kyasanur 97, **31, 7**
Fièvre de Oroya (voir Maladie de Carrion)
Fièvre des safaris 107
Fièvre des tranchées **83**, 7
Fièvre éruptive **29**
Fièvre hémorragique 29, **31**, 97, 53, 89, 98, 79
Fièvre jaune 89, **97**, 27, 6, 7
Fièvre ondulante 78, 32
Fièvre pourprée des Montagnes rocheuses **81**
Fièvre prolongée (au long cours) **32**
Fièvre Q (voir Coxiellose)
Fièvre récurrente (voir Borréliose)
Fièvre typhoïde **70**, 33, 39, 6, 27
Filaire de Médine (voir Dracunculose)
Filariose **106**, 6, 7
Filariose lymphatique 34, 44, **106**, 8, 5, 112, 128, 23, 7
Filovirus (infection à) **98**, 31, 54
Fitz-Hugh-Curtis (syndrome de. Voir Périhépatite)
Flambée épidémique 1
Flaviviridæ (infection à) 97
Folliculite 58
Framboesia 64
Frottis sanguin - goutte épaisse 15, 100, 80, 108, 106
Furoncle 58, 105
Gale 58, **103**, 8, 23, 6
Gale filarienne 106
Gangrène **58**, 122
Gastrite 73
Ghnatostomose **111**
Giardiose 39, **101**, 23
Gingivite 35
Gingivo-stomatite 35, 91, 36
Glossine 7, 108
Glossite 35
Gomme 48
Gonococcie 29, **46**, 49, 55, 119, 35, 129, 59
Granulomatose hépatique 32, 43, 61, 83, 107
Granulome inguinal (voir Donovanose)
Griffure 56, 83
Grippe 37, **91**, 27, 54
Grossesse **117**, 118, 119, 100, 87, 97, 72, 113, 109, 61, 91, 48, 89, 44, 79, 65
Hackett (classification de) 33
Hæmophilus influenzæ (infection à) **53**, 37, 27
Halzoun 36
Hantavirose 91, 31, **98**
Haverillose **56**
Helicobacter pylori (infection à) **73**, 128
Helminthose 101, 23, 106, 111, 8, 60
Hémoculture 15, 30
Hémoglobinopathie 71, **121**, 59, 100, 129, 32
Hémorragie (voir Fièvre hémorragique)
Hépatites virales (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE et autres) 27, 89, 94, 128, 6, 129, 32
Hépato-splénomégalie (voir Splénomégalie)
Herpangine 90
Herpès (HSV-1, HSV-2) 45, 48, 87, 35, **92**, 54
Histoplasmose 35, 37, 87, **114**, 59, 54
Hôte définitif 1
Hôte intermédiaire 1
Hôte paraténique 111
Human Herpes Virus 6, HHV-6 (infection par) **127**
Human Herpes Virus 8, HHV-8 (infection par) **87**, 128, 127
Human Papilloma Virus, HPV, Papillomavirus (voir Papillomavirose)
Human T cell leukemia/lymphoma, HTLV (infection par) **88**, 127, 128

Hydatitose **111**, 4
Hygiène 21
Hyménolépiose **101**, **112**, 128, 23
Hyperéosinophilie **60**, 37, 129
Ichtyosarcotoxisme **40**
Ictère **43**, 100, 89, 41, 97
Immunothérapie (voir Sérothérapie)
Impasse parasitaire **111**
Impétigo 58
Incidence **1**
Incubation **1**
Infection associée aux soins **125**, 126
Infection buccale **35**
Infection cutanée **58**
Infection dentaire **35**
Infection des tissus mous **58**
Infection génitale **45**, 46, 47, 48, 107, 96
Infection intra-abdominale **41**
Infection oculaire **55**
Infection pelvienne **49**
Infection materno-fœtale **117**, 118, 119
Infection néonatale **119**
Infection nosocomiale **125**
Infection opportuniste 87
Infection ORL **36**
Infection ostéo-articulaire **59**
Infection puerpérale **118**
Infection respiratoire basse **37**, 91
Infection respiratoire haute **36**
Infection sexuellement transmissible (IST) **45**
Infection urinaire **44**
Inoculation (infection par) 56
Insecte 7, 57
Insecticide 7
Interaction médicamenteuse 25
Interferon Gamma Release Assay/IGRA/ Réponse immune *in vitro* des lymphocytes T en présence de BK 61, 87
Intertrigo 58
Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine 61
Isolement 1, 2, 31
Isosporose 39, 87, **101**, 40
Jarisch-Herxheimer (réaction de) 48, 80
Kala-azar 110
Kaposi (maladie de) 35, **87**, 128
Katayama (syndrome de) 107
Kératite 55, 92, 95, 106
Kératomalacie 55
Kérion 116
Kyste hydatique (voir Hydatidose)
Larbish **111**
Larva currens 101, 111
Larva migrans 111, 32
Laryngite 37, 68, 91
Lassa (fièvre de) **98**, 31
Lavage broncho-alvéolaire (LBA) 15, 37
Légionellose **37**
Leishmaniose 33, 87, **110**, 35, 58, 8, 4, 32, 7
Lèpre 35, 58, 59, **62**, 8, 5, 26
Lépride 62
Léprome 62
Leptospirose 37, 53, **79**, 4, 26
Leucocidine (Panton-Valentine) 66
Leucoplasie chevelue 35, 87
Listériose 53, 54, **72**, 117, 40
Loase (loaose) **106**, 23, 54, 7
Lutte antivectorielle 7
Lyell (syndrome de) 29
Lymphangite 58, 106
Lymphogranulomatose bénigne d'inoculation **83**, 56
Lymphogranulomatose vénérienne **48**, 34
Lymphome 73, 87, 88, 128
Maladie de Bornholm **90**
Maladie de Carrion **83**
Maladie de Chagas (voir Trypanosomose américaine)
Maladie des griffes du chat (voir Lymphogranulomatose bénigne d'inoculation)
Maladie du sommeil (voir Trypanosomose humaine africaine)
Maladie tropicale négligée (MTN) **8**
Mal de Pott 59, **61**
Malnutrition 101, 91
Mal perforant plantaire 62, 122
Marburg virus (infection à) **98**, 31
Mastoïdite 36
Méduse (envenimation) 57
Mélioïdose 37, 38, 58, **85**, 6, 54
Méningite 23, 26, 48, **53**, 72, 78, 79, 87, 61, 90, 97, 111, 114, 119, 6
Méningo-encéphalite **54**, 72, 87, 92, 91, 99, 97, 98, 61, 72, 48, 80, 86 78, 108, 109, 113, 81, 107, 114, 111, 101, 106, 85
Microfilaire 106
Microsporidiose **39**, 87
Middle East Respiratory Sydrome coronavirus (MERS-CoV) **91**
Migrant **129**, 6
Migration larvaire **111**, 32
Molluscum contagiosum 87, **95**
Monkeypox **95**

Mononucléose infectieuse 60, **94**, 32, 54
Morsure 56, 99, 58
Morsure de serpent (voir Serpent)
Mortalité maternelle 117
Morve **84**, 58
Mouche 105, 108
Mouche Tsé Tsé (voir Glossine)
Moustiquaire 7
Moustique 7
Mucormycose **114**, 122, 54
Mycétome **115**, 59, 58
Mycobactériose atypique 63, 87
Mycobacterium ulcerans (voir Ulcère de Buruli)
Mycoplasme (infection à) 37, **46**, 54
Mycose profonde **114**, 8, 32
Mycose superficielle 58
Myiases **105**, 58, 36
Myocardite **51**, 68, 70, 90, 94, 97, 109
Myosite **58**, 122
Naegleria (infection à) 54
Nécatorose (voir Ankylostomose)
Negri (corps de) 99
Nématodose **101**, 106, 111
Neurocysticercose (voir Cysticercose)
Neutropénie 60, **124**
Nicolas et Favre (voir Lymphogranulomatose vénérienne)
Nocardiose 37, **86**, 54
Nodule du trayeur 95
Noma 35, **58**
Norovirose **39**
Nosocomiale (infection) 125
Numération sanguine **60**
Objectifs de Développement Durable (ODD) 8
Œdème de Calabar 106
Onchocercose **55**, 106, **112**, 128, 23, 8
Onychomycose 58
O'Nyong Nyong virus (fièvre à) **97**
Onyxis 58
Opisthorchiose 112, 128, 23
Orchi-épididymite 44
Orchite 44, 45, 78, 98, 106
Oreillons 44, 53, 54
Orf **95**
Oroya (fièvre de) **83**
Ostéite **59**, 61, 85, 114, 121, 35, 122
Ostéo-arthrite 59, 32, 32
Ostéomyélite 59, 121, 66
Otite 36, 91, 122, 105
Oxyurose **101**
Paludisme 23, 28, 32, 43, 87, 121, 127, **100**, 117, 26, 6, 7, 33
Paludisme viscéral évolutif 100
Pandémie 1
Pannus cornéen 55
Papillomavirose **96**, 117, 87, 128, 45
Paracoccidioïdomycose **114**
Paragonimose (distomatose pulmonaire) 40, 23, 37, 38, **112**
Paralysie flasque 90
Paraparésie spastique tropicale (PST) 88
Parasite (classification) **13**
Parasitose intestinale **101**, 6, 129
Parodontite 35
Parotidite 85
Parvovirose B19 119, 127
Pasteurellose **56**
Pathologie géographique **5**
Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) **120**
Pédiculose (voir Poux)
Péliose 83, 87
Pelvi-péritonite 49
Pentastomose **111**
Péricardite **50**, 90, 92, 94
Périhépatite 42, 61, 45, 49, 41
Péritonite 41, 49
Perlèche 35, 64
Peste 76, 37, 34, 26
Pharyngite 46, 36, 35
Phlébotome 7, 110
Phtirose **45**
Pian 35, **64**, 8
Pinta **64**
Pityriasis versicolor 58
Planorbe 107
Pleurésie **38**, 61, 37
Pleurodynie (voir Maladie de Bornholm)
Pneumococcie 36, 37, 53, 87, 121, 122
Pneumocystose 37, **87**
Pneumopathie infectieuse 37, 69, 61, 82, 84, 85, 86, 87, 91, 97, 112, 114
Poisson (envenimation) **57**, 40
Poliomyélite **90**, 5, 27, 6
Polynucléose neutrophile 60
Ponction articulaire 15
Ponction d'ascite 15
Ponction lombaire 15
Ponction pleurale 15
Poumon éosinophile 37, 60, 106

Poux 7, 80, 83
Poxvirose **95**
Prélèvement génital chez la femme 15
Prélèvement urétral 15
Prémunition 100
Prévalence 1
Prévention 1
Prévention de la transmission mère-enfant (PTME) 87, 113
Programme élargi de vaccination (PEV) 27
Prophylaxie post-exposition (PPE) 1, 91, 99, 126
Prophylaxie pré-exposition (PrEP) 1, 87
Prostatite 44, 32
Protozoose intestinale **101**
Prurigo 87, 103, 106
Psittacose **37**
Puce 7, 76, 83
Puce chique 104
Pulpite 35
Punaise 7, 109
Purpura 29, 31, 53
Puumala virus (infection par) **98**
Pyélonéphrite 44, 122
Pyodermite 58
Pyomyosite 58, 85
Pyo-pneumothorax 37, 38
Pyosalpinx 49
Pyramide sanitaire 16
Rage 27, **99**, 54, 8, 4
Règles de prescription des antibiotiques **22**
Rhumatisme articulaire aigu (RAA) 36, 50, 51, 52, **65**
Répellant (voir Répulsif)
Répulsif 7
Réservoir de germe 1
Résistance aux antibactériens **24**, 4
Rétinite 55, 106, 94, 87, 113
Rétrovirus 87, 88
Rhinopharyngite **36**, 91
Rhinosclérome **36**
Rhinosporidiose 36, **114**
Rhombencéphalite 72, 92
Rhumatisme articulaire aigu (RAA) 36, 50, 51, 52, **65**
Rickettsiose 29, **81**, 23, 54
Rongeur 76, 98, 79, 56
Ross River virus (infection à) **97**
Rotavirose **39**
Rougeole 29, 37, **91**, 54, 119, 6
Rouget du porc (érysipeloïde) **56**, 58
Rubéole **29**, 119, 54
Salmonellose 39, 40, 70, **71**, 107, 121
Salpingite 49
Sangsue 36
Santé mondiale **8**
Sarcopte 103
SARS-CoV-2 (infection par) **91**, 27
Schistosomose (voir Bilharziose)
Scorpion 57
Scrub typhus **81**, 7
Sensibilité (examen biologique) 1
Sepsis 30
Septicémie (voir Bactériémie)
Séroprévention **27**
Sérothérapie 27, 57, 67, 68, 99
Serpent 57
Seuil (d'alerte, épidémique) 1
Shigellose 39, **74**
Sigmoïdite 41
Signe de Romana 109
Signe du lacet 97
Simulie 7, 98
Sin nombre virus (infection à) **98**
Sinusite 36
Slim disease 87
Sodoku **56**
Sparganose **111**
Spécificité (examen biologique) 1
Splénomégalie **33**
Splénomégalie tropicale hyperimmune 100
Spondylodiscite 59, 78, 61, 114
Sporotrichose **114**
Sprue tropicale **39**
Staphylococcie **66**, 58, 59, 37, 39
Stérilisation 21
Stevens-Johnson (syndrome de) 29
Stomatite 35, 90, 92
Streptobacillose (voir Haverillose)
Streptococcie **65**, 26, 59, 118
Strongyloïdose 8, 39, **101**, 88, 111, 23, 54
Surveillance 1, 9
Syndrome d'activation macrophagique 94
Syndrome de Löffler 111, 60
Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) 30
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms DRESS) 29, 18, 60
Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) 6, **87**, 61, 110, 101, 37, 35, 114, 18, 34, 39, 53, 54, 89, 96, 113, 126, 127, 128, 45, 6, 129, 32
Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) 87

Syndrome mononucléosique 60, 94, 113
Syndrome pied-main-bouche 90
Syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus (SARS-CoV) **91**
Syndrome septique **30**
Syngamose **36**
Syphilis **48**, 35, 59, 34, 54, 23, 129, 32
Tabès 48
Talaromycose (ex pénicilliose) **114**, 87
Taux de reproduction (R_0) 1
Tanapoxvirose **95**
Taons 7, 106
Teigne **116**
Téniose (téniase, téniasis, tæniasis) **101**, 111, **112**, 128, 23, 54
Test de diagnostic rapide (TDR) 87, 97, 100, 75, 53, 108, 65, 37
Test d'Emmel 121
Test respiratoire 73
Tétanos **67**, 27
Thrombopénie 60
Tiques 7, 80, 97, 31
Togaviridae (infection à) **97**
Tokelau 58
Toxicomane (voir Usager de drogue)
Toxidermie 29
Toxi-infection alimentaire collective (TIAC) **40**
Toxine 40, 67, 68, 39, 66
Toxocarose **111**, 54
Toxoplasmose 87, **113**, 117, 119, 60, 32, 54
Trachéite 37, 91
Trachome **55**, 5, 8
Traitement court (« minute ») **23**
Traitement préventif intermittent (TPI) 100
Transfusion **127**
Transmission des infections **2**
Transmission mère-enfant (TME) 87, 109, 89, 97, 2, 117, 119 48
Trématodose 107, 112
Tréponématose endémique **64**, 35, 59, 58, 8, 5
Trichiasis 55
Trichinellose **111**, 40
Trichocéphalose **101**
Trichomonose 46, 47, 23
Trismus 67
Trombiculidé 7, 81
Trypanide 108
Trypanome 108
Trypanosomose américaine **109**, 127, 8, 6, 54, 7, 58
Trypanosomose humaine africaine (THA) 4, **108**, 8, 6, 54, 7, 58
Tuberculose **61**, 87, 27, 49, 37, 59, 34, 38, 4, 26, 6, 32, 53, 54
Tularémie **56**
Tungose **104**
Tuphos 70
Typhoïde **70**, 27, 6, 32
Typhus **81**, 23
Typhus des broussailles **81**
Typhus murin **81**
Ulcération buccale 35
Ulcération génitale **48**
Ulcère de Buruli 58, 59, **63**, 8
Ulcère cornéen 55
Ulcère gastroduodénal 73
Ulcère phagédénique 58, 128
Une seule santé (One Health) **4**, 3
Urétrite 46, 23
Usager de drogue 87, 88, 89, 66, **123**
Uvéite 55, 79, 106, 94, 92
Vaccination **27**
Vaginite 47
Valeur prédictive (examen biologique) 1
Vallée du Rift (fièvre de la) **97**, 31, 4
Valvulopathie 52
Varicelle 117, 37, **93**, 27
Variole **95**
Vecteur **7**
Végétation vénérienne (voir Condylome)
Venin (voir Envenimation)
Ver de Guinée (voir Dracunculose)
Verrue 96
Verruga peruana **83**
Vibrion (infection à) 39, 75, 58
Virose respiratoire **91**, 4
Virus (classification) 12
Virus de l'immunodéficience humaine VIH (infection par : voir Syndrome d'immunodéficience humaine SIDA)
Virus respiratoire syncytial VRS (infection à) **91**
Voyage **6**, 27
Vulvovaginite 47
West Nile (fièvre du Nil occidental) **97**, 4
Yersiniose 39, 76
Zika virus (infection à) **97**, 117
Zona **93**, 87, 35, 27, 54
Zoonose 4, 1